

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER LAGE UND FUNKTION
ENTERALER OSMOREZEPTOREN

Thilo Neumann

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553803_0055

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER LAGE UND FUNKTION
ENTERALER OSMOREZEPTOREN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thilo Neumann
aus München

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doiz. Dr. H. LYDTIN
Mitberichterstatter:	Professor Dr. K. THURAU
Dekan:	Professor Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 7.3.1972



ZUR ERINNERUNG AN MEINEN VERSUCHSHUND WUMMI

I. Einleitung	1
II. Versuchshund Wummi	2
III. Versuchshund Wummi	3
IV. Versuchshund Wummi	4
V. Versuchshund Wummi	5
VI. Versuchshund Wummi	6
VII. Versuchshund Wummi	7
VIII. Versuchshund Wummi	8
IX. Versuchshund Wummi	9
X. Versuchshund Wummi	10
XI. Versuchshund Wummi	11
XII. Versuchshund Wummi	12
XIII. Versuchshund Wummi	13
XIV. Versuchshund Wummi	14
XV. Versuchshund Wummi	15
XVI. Versuchshund Wummi	16
XVII. Versuchshund Wummi	17
XVIII. Versuchshund Wummi	18
XIX. Versuchshund Wummi	19
XX. Versuchshund Wummi	20
XXI. Versuchshund Wummi	21
XXII. Versuchshund Wummi	22
XXIII. Versuchshund Wummi	23
XXIV. Versuchshund Wummi	24
XXV. Versuchshund Wummi	25
XXVI. Versuchshund Wummi	26
XXVII. Versuchshund Wummi	27
XXVIII. Versuchshund Wummi	28
XXIX. Versuchshund Wummi	29
XXX. Versuchshund Wummi	30

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
EINFÜHRUNG	7
I. "Milieu interieur"	
"milieu exterieur"	7
II. Der Säugetierorganismus als offenes	
System mit Fließgleichgewichten	9
A. Verteilungsräume des Körperwassers	10
B. Störgrößen	13
C. Regelglieder	14
1. Einfuhr	14
2. Ausfuhr	14
a) Niere	14
b) Lunge und Haut	15
D. Fühler (Rezeptoren)	16
1. Volumenfühler	16
2. Osmorezeptoren	17
a) VERNEY -Rezeptoren	17
b) Rezeptoren im Pfortaderkreislauf	18
ZUSAMMENFASSUNG DER EINFÜHRUNG	22
VERSUCHSVORBEREITUNGEN	24
I. Operation der Versuchstiere	24
II. Katheterfixation	26
III. Katheterversorgung	30
VERSUCHSABLAUF	31

ERGEBNISSE	33
Ausführung	33
Graphische Darstellung von Versuchswerten	41
DISKUSSION	50
TABELLEN	56
LITERATURVERZEICHNIS	73
Lebenslauf	

EINFÜHRUNG

I. "MILIEU INTERIEUR" "MILIEU EXTERIEUR"

Ein im Meerwasser lebender Einzeller wird ständig von Nährstoffen umspült, und die Stoffwechselprodukte können abdifferenzieren. Die Lebensbedingungen verschlechtern sich mit zunehmender Anzahl der im Verband existierenden Zellen. Konkurrenz um die Nährstoffe und Beeinträchtigung durch die eigenen Ausscheidungsstoffe kommen auf. Je größer die Diffusionsstrecke zur Zelle, desto schlechter sind ihre Lebensbedingungen. Die Natur löste das Versorgungsproblem, indem sie die Oberflächen dieser Vielzeller groß machte. Es gibt fadenförmige, kugelförmige, andere werden von einem Schlauch durchzogen, der mit der Lösung in Verbindung steht. Beim schwammartigen Vielzeller ist ein verästeltes Hohlraumsystem angelegt.

Hohlraumsysteme dieser Art sind verzweigte Versorgungslösungen, deren Flüssigkeitserneuerung durch zeitweises Auspressen begünstigt werden kann. In ihnen spielen sich sämtliche Stoffwechselvorgänge ab. Eine Steigerung der Leistungsfähigkeit einzelner Stoffwechselabläufe kann nicht erreicht werden, weil diese einer unterschiedlichen Spezialisierung bedürften, die das offene Einraumsystem nicht zuläßt.

Beim höher organisierten Vielzeller finden wir diese Schwierigkeit durch Einführung eines Mehrraumprinzips gelöst. Der geschlossene Kreislauf ist eine entscheidende Voraussetzung für die Erhaltung des "milieu interieur" (3) beim Vielzeller. Er wird dadurch unabhängiger von seinem Lebensraum, dem "milieu exterieur".

Die Flüssigkeit im Extrazellulärraum hat die Funktion der Zellbetreuung und der Stoffverteilung. An den Verteiler können beliebig viele offene, über ihn, mit dem "milieu exterieur" korrespondierende Stoffwechselräume angeschlossen werden. Damit ist die Voraussetzung gegeben, daß sich die an das "milieu interieur" angeschlossenen, voneinander unabhängigen Stoffwechselräume für verschiedene Aufgaben spezialisieren konnten. Für die Anpassungsfähigkeit der Vielzeller an ihre Umwelt war die Trennung des "milieu exterieur" vom "milieu

interieur" von entscheidender Bedeutung. Vergleichende Anatomie und Physiologie der einzelnen offenen Räume bei leistungsfähigen, vielseitig angepassten Säugetieren belegen dies:

Der hohe Sauerstoffverbrauch der großen, zelldichten Säugetiere erfordert enorme Diffusionsflächen und unaufhörliche Ventilation, um das "milieu interieur" mit genügend Sauerstoff aus dem "milieu exterieur" versorgen zu können, der dort wenig konzentriert, im Wasser gelöst, oder auch gasförmig in der Luft vorliegt.

Völlig andere Spezialisierung war Voraussetzung für eine Leistungs- und Anpassungssteigerung bezüglich der Nahrungsverwertung. Sie ermöglichte es, große, schwer auflösbare Nahrungsstücke für Tiere verwertbar zu machen.

Die für die Zellen richtige Konzentration der interstitiellen Lösung ist von vielen Seiten gefährdet. Mit der Nahrung werden ständig Substanzen zugeführt; bei Süßwasserlebewesen besteht die Gefahr des Salzverlustes an das "milieu exterieur", und bei Landtieren kommt es leicht durch Wasserverdunstung zu einer Konzentrationszunahme der intrazellulären Flüssigkeit. Die damit verbundenen Aufgaben der Osmo- und Volumenregulation werden durch voneinander unabhängige Ausscheidungsmechanismen für Wasser und osmotisch wirksame Substanzen über die Niere wahrgenommen.

II. DER SÄUGETIERORGANISMUS ALS OFFENES SYSTEM MIT FLIESSGLEICHGEWICHTEN

Der Säugetierorganismus nimmt neben aufbauenden Substanzen chemisch energiereiche Stoffe auf und gibt abgebaute und energieärmere Stoffe sowie mechanische und thermische Energie an seine Umgebung ab. Sieht man von Alterungsprozessen oder einem eventuellen Überwiegen der auf- bzw. abbauenden Vorgänge ab, so bleibt der Organismus bei der chemischen und energetischen Transformation bilanzmäßig unverändert, - Zufuhr und Abfuhr halten sich das Gleichgewicht. Dabei fließen die Partikel von den offenen Räumen der Zufuhr - Darm und Lunge - über die konzentrations- und volumenmäßig kaum veränderlichen Medien des Organismus - über Blut, Interstitium, Zellen, Interstitium, Blut - zu den offenen Räumen der Ausfuhr, vor allem der Niere. Außerdem wird die zu Verlust gehende thermische und mechanische Energie ausgeführt. Es herrscht ein Gleichgewicht zwischen ein- und austretenden Substanzen nicht nur beim Körper als Ganzes gesehen, sondern auch zwischen den einzelnen oben erwähnten Medien im Körper. Bei der Zelle sind die austretenden Stoffe von den eintretenden verschieden. In ihr spielen sich die chemischen Stoff- und Energietransformationen ab, die kaskadenartig ablaufen. Dieses Kaskadensystem wird von einem ähnlichen, jetzt chemischen Fließgleichgewicht aufrechterhalten, wie es oben schon beschrieben wurde. Da die Zellen im Stoffwechselprozeß die einzigen Verbraucher sind - Interstitium und Blut haben lediglich die Aufgabe des Transports -, bestimmen sie den Bedarf des Körpers an Nahrungsstoffen. Sie sind die Schleuse des gesamten Stoffflusses. Ihre Aktivität (die in bestimmten Grenzen durch regulierbare O_2 -Zufuhr über Änderung von Gefäßweiten, durch Glucosebereitstellung, humorale Stimulierung usw. manipulierbar ist) bestimmt dessen Stärke. Zwischen der Gesamtheit der Zellen und den nahrungszuführenden Organen, nämlich Darm und Lunge, besteht ein wechselseitiges Verhältnis von Angebot und Nachfrage, sowohl was die Quantität als auch was die Qualität der Stoffe betrifft. Übergeordnete Einrichtungen im Organismus haben das Gleichgewicht zwischen Angebot und Nachfrage zu überwachen und aufrechtzuerhalten.

A. Verteilungsräume des Körperwassers

Anatomische und physiologische Eigenheiten gestatten es, drei große Verteilungsräume des Körperwassers und der Körpersubstanzen zu unterscheiden: Den intrazellulären, den interstitiellen und den vasculären Raum. Membrane trennen sie voneinander, die beim Partikel-austausch zwischen den Flüssigkeiten der verschiedenen Räume passiert werden müssen.

Die zur Lebenserhaltung notwendigen Stoffe bezieht fast jede Zelle aus der interstitiellen Flüssigkeit. Nach der zellulären Umwandlung werden sie in chemisch anderer Form wieder an das Interstitium abgegeben. Die Trennung, der Aufbau und die Aufrechterhaltung der Konzentrationsunterschiede zwischen extra- und intrazellulärer Flüssigkeit ist Aufgabe der Zellwand. Der Aufbau, oft auch die Aufrechterhaltung eines Konzentrationsgefälles, erfordert, daß der Transport solcher Stoffe von der Zellwand aktiv, gegen einen Konzentrationsgradienten vollzogen werden kann.

Dazu ist sie in der Lage, solange kein Mangel an Stoffen, die von der Zelle benötigt werden, in der interstitiellen Flüssigkeit auftritt, und ein negativer Konzentrationsgradient energetisch von der Zellwand noch bewältigt werden kann.

Dem Interstitium werden ständig für das Leben der Zellen erforderliche Substanzen entzogen; andererseits wird es unentwegt um die Endprodukte des zellulären Stoffwechsels bereichert. Den An- bzw. Abtransport der Stoffwechselsubstanzen übernimmt die vasculäre Flüssigkeit. Der Austausch der Stoffe vollzieht sich an der Kapillarmembran. Sie ist die Trennfläche zwischen interstitieller Flüssigkeit und Blut. Der Austausch ist passiv in Richtung des Konzentrationsgradienten, strebt somit den Konzentrationsausgleich an.

Der vollkommene Konzentrationsausgleich wird allerdings nicht erreicht. Von der Kapillarmembran gegen das Interstitium ab-filtrierte, negativ geladene, größere Eiweißkörper üben einen Druck, den sog. onkotischen Druck, auf die Membran aus. Es

würde sich ein dem onkotischen Druck entsprechendes Gleichgewicht nach dem Donnan-Prinzip (23) mit geringen Ionenkonzentrationsunterschieden auf beiden Kapillarmembranseiten ausbilden, wenn sich das Gleichgewicht einstellen könnte. Dies ist vor allem auf der Seite der ständig stoffwechselaktiven Zellen, die diese Gleichgewichtseinstellung ununterbrochen stören, nicht der Fall. Es bildet sich ein Fließgleichgewicht aus, da die Störung ziemlich gleichförmig ist. Die Gleichgewichtslage ist für die verschiedenen Stoffe unterschiedlich. Sie ist abhängig von der Stoffwechselaktivität der Zellen in Bezug auf den betreffenden Stoff und von seinem Molekulargewicht. Die Gewichtsabhängigkeit ergibt sich daraus, daß bei einer festgelegten Temperatur das Gewicht der Moleküle in umgekehrter quadratischer Abhängigkeit zu ihrer Durchschnittsgeschwindigkeit bei jeweils gleicher osmotischer Druckausübung steht. Es läßt sich daraus eine größere Austauschkinetik zwischen Blut und Interstitium für kleinere Partikel ableiten und damit für sie eine dem "Donnan"-Gleichgewicht, also ungefähr der Blutkonzentration, nähere Fließgleichgewichtseinstellung. Die Verweildauer eines kleinmolekularen Stoffes im Interstitium ist kurz. Die Austauschkinetik des kleinen Wassermoleküls ist demzufolge relativ groß.

Das Interstitium stellt einen Puffer zwischen der zellulären Flüssigkeit und dem Blut dar. Es schützt die Zellen vor kurzfristigen Konzentrationsschwankungen des Blutes, und Partialdruckschwankungen von Blutsustanzen, die die Kapillarmembrane passieren können, werden gedämpft. Physiologisch wichtig ist in unserem Zusammenhang die Fähigkeit des Interstitiums, Schwankungen des osmotischen Drucks im Blut - die Summe der Partialdrücke aller gelösten Partikel - abfangen zu können.

Im Blut der Darmvenen und der Pfortader sind wegen der im Darm stattfindenden Resorption von Flüssigkeit und Partikeln die osmotischen Schwankungen am stärksten. Ihre Pufferung (die ja auf Kosten der konstanten Zusammensetzung der die Zellen umspülenden interstitiellen Flüssigkeit geht) scheint zu einem großen Teil in der Leber zu erfolgen. Das Pfortader-Leber-System ist somit dem Körpergroß-

kreislauf vorgeschaltet, Schwankungen des osmotischen Druckes im Pfortadersystem könnten abgefangen werden durch den osmotischen Speicher der Leber.

Eine Reihe von Autoren beschrieben die Leber als einen ausgeprägten Volumen- und Osmopuffer (4, 24, 25, 31). Wurde Versuchstieren eine größere Flüssigkeitsmenge verabreicht, so beobachtete man ein Prallwerden ihrer Leber, die sich bei der Obduktion der Tiere als flüssigkeitsreich erwies. Es war nicht geklärt, ob die Blutfülle zunahm oder ob es sich um die Quellung des Leberparenchyms handelte. MAUTNER und PICK (32, 33) sprachen von einem Lebervenen-Sperrmechanismus, durch den mechanisch Volumen in das Parenchym abgepreßt wurde. Die Theorie stützte sich auf die Beobachtung an Hunden, bei denen ringförmige Muskulatur in den *venae hepaticae* gefunden wurde. HABERICH und seine Mitarbeiter (18) konnten zeigen, daß die Konzentration des cavalen Blutes lange Zeit (30 Min.) nach einer enteralen Wasserresorption unverändert blieb.

Befunde von VISSCHER und Mitarbeiter und anderen Autoren (43, 10, 11, 37, 44) lassen darauf schließen, daß oral zugeführtes Wasser im Darmlumen durch Mineralexsorption isoton gemacht wird. Die Mineralexsorption führt zu einer Abnahme des osmotischen Drucks im Mesenterialvenenblut. Dieser Effekt wird durch die Leber gepuffert. Das im Darm isoton gemachte Wasser wird dann isoton durch den Darm resorbiert und kann per se nur noch zu einem Volumenreiz führen. Dies ist mit den Befunden von HABERICH u. Mitarb. (18) in Einklang zu bringen, die eine Leberquellung nach oraler Infusion hypotoner Flüssigkeit bereits feststellten, als die Wasserresorption noch unbedeutend gewesen sein dürfte. DEMOORE (7) beobachtete einen von der Osmolarität des Pfortaderblutes reziprok abhängigen Quellungsgrad der Leberzellen, den Endgliedern dieses Puffermechanismus. In der Leber soll ebenfalls eine Abgabe von Mineralien erfolgen können, die in der Darmwand hypoton gewordenes Blut vor dem Einschleusen in die *vena cava* auf den osmotischen Druck des Großkreislaufs einstellt.

Die Besonderheiten dieses Mechanismus bezüglich seiner Funktion und Position ermöglichen es ihm bei wechselnd erfolgender Nahrungs- und Wasserresorption, im Darm das abwechselnd hyperton und hypoton

werdende Pfortaderblut osmotisch ständig auszugleichen.

Die vaskuläre Flüssigkeit grenzt als Medium des Transportes und wichtigster Vermittler zwischen den Körperzellen und dem "milieu exterieur" zum Zwecke des Substanz austausches einerseits an die interstitielle Flüssigkeit, andererseits an die mit dem "milieu exterieur" korrespondierenden offenen Räume. Sie ist den Einflüssen aus den äußeren Räumen zuerst ausgesetzt. Man erwartete daher Einrichtungen, die ihre Zusammensetzung und ihr Volumen überwachen.

B. Störgrößen

Das Volumen und die Zusammensetzung der intravaskulären Flüssigkeit wird sowohl vom "milieu exterieur" als auch vom Stoffwechsel der Körperzellen beeinflußt. An den Grenzflächen zu den mit ihr in Verbindung stehenden Räumen werden Wasser und Partikel meist gleichzeitig ausgetauscht und damit das Volumen und die Zusammensetzung des Blutes gleichzeitig gestört.

An der Haut findet eine passive Wasserverdunstung und aktive Salzwasserausscheidung über die Schweißdrüsen statt. Die Schweißbildung dient der Wärmeregulation und soll die im Körper anfallende Verbrennungswärme, vor allem bei körperlicher Arbeit, abtransportieren helfen. Sie ist auch - und dann verstärkt - wirksam, wenn die Wärmeabgabe durch Konvektion (bei hoher Außentemperatur) oder diejenige durch Strahlung (bei starker Sonneneinstrahlung) unwirksam bleibt. Die Beeinflussung der osmotischen Blutkonzentration von seiten der Lunge ist unter normalen Bedingungen verhältnismäßig gering. Die von der Lunge resorbierten Gase O_2 und CO_2 werden nur zum geringsten Teil in osmotisch wirksamer Form ins Blut transportiert.

Die weitaus größte Störquelle der osmotischen Konzentration des Blutes stellt die im Darm erfolgende Resorption von Nährstoffen und Flüssigkeiten dar.

C. Regelglieder

1. Einfuhr

Die Substrataufnahme des Organismus wird entsprechend dem Substratbedarf geregelt. Im Gegensatz zu Sauerstoff, der im Körper nur für kurze Zeit gespeichert werden kann, müssen Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme nicht kontinuierlich erfolgen. Das höher organisierte Tier ist dadurch in verstärktem Maße von seinen Umweltbedingungen unabhängig. Die Sofortsteuerung der Aufnahme von Substanzen mit geringer Speicherung erfolgt im allgemeinen ohne Zwischenschaltung des Bewußtseins ausschließlich durch vegetative Steuerglieder (Atmung). Nur in Grenzsituationen wird dem Organismus der erhöhte Bedarf in der "Atemnot" bewußt. In die Aufnahme von Verbrennungssubstraten und Flüssigkeiten sind beim höher organisierten Organismus, speziell beim Menschen, Hunger und Durst als bewußte Affekte eingeschaltet. Dementsprechend sind die Störmöglichkeiten hier um ein Vielfaches größer (Magersucht, Fettsucht, Polydipsie).

2. Ausfuhr

So ungenau die Regulation der Einfuhr ist, so genau muß der Organismus die Ausfuhr regulieren, um eine Homöostase des Volumens und der osmotischen Konzentration in den einzelnen Kompartimenten zu erhalten.

a) Niere

Die Niere spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation der Körperflüssigkeiten. Vor allem durch die Ausscheidung von Wasser und Natrium kann sie die osmotische Konzentration und das Volumen der vaskulären Flüssigkeit steuern. Die Ausscheidungsfunktion wird von zwei wichtigen Hormonen gesteuert, von Aldosteron und von Adiuretin.

Das Aldosteron bewirkt vor allem im distalen Tubulus eine Na-Resorption. Während normalerweise bis zu 99,9 % der in den Glomerula filtrierten Natriummengen wieder resorbiert werden, steigt bei einer

Nebennierenrindeninsuffizienz die Na-Ausscheidung auf 2 - 3 % des filtrierte Na-loads (6). Durch Gabe von Nebennierenextrakt ist diese Störung wieder aufzuheben. Als wirksamstes Prinzip unter allen Nebennierenrindenhormonen hat sich dabei das erst 1953 entdeckte Mineralcortikoid Aldosteron erwiesen. Offenbar kann Aldosteron nicht nur an der Niere den Na-Transport fördern, sondern auch an allen anderen epithelialen Organen, die einen transzellulären Netto-transport von Natrium besitzen. (Schweißdrüsen, Speicheldrüsen, Intestinaltrakt).

Entscheidenden Einfluß auf die Wasserausscheidung in der Niere hat das Adiuretin. Nach heutigen Vorstellungen ist sein entscheidender Wirkungsmechanismus darin zu sehen, daß es die Wasserdurchlässigkeit der distalen Tubuli und Sammelrohre erhöhen kann. Da im Nierenmark (durch das Haarnadelgegenstromprinzip und die aktiven Natriumtransportvorgänge zusammen mit der sehr geringen Markdurchblutung) ein hoher osmotischer Druck und zwar ansteigend von den äußeren zu den inneren Markschichten aufrechterhalten wird, bedingt eine Zunahme der Wasserdurchlässigkeit im distalen Tubulus- und Sammelrohrsystem eine Erhöhung des Wasserefluxes und damit eine Konzentrationszunahme des Endharns. Eine Abnahme der ADH-Konzentration im Blut (entweder regulativ bei Abnahme des osmotischen Druckes im Blut oder aufgrund eines Ausfalls der ADH-Produktion bzw. Freigabe-Diabetes insipidus centralis) führt ebenso wie ein Nichtansprechen der Sammelrohrepithelien mit Erniedrigung der osmotischen Konzentration im Mark zu einer Aufhebung der Nettowasserbewegung aus dem Sammelrohrvolumen und damit bei Persistieren der übrigen Transportvorgänge zur Bildung eines hypotonen Endharns. ADH hat somit einen entscheidenden Einfluß sowohl auf die osmotische Konzentration im intravaskulären Raum als auch auf die Volumenregulation. Die osmotische Clearance bleibt unter physiologischen ADH-Wirkspiegeln praktisch unverändert.

b) Lunge und Haut

Die Lunge sowie die Haut geben Wasser ab. Sie können somit in die Osmo- und Volumenregulation eingreifen. Im allgemeinen kommt diesen Mechanismen nur die Rolle von Störgrößen zu. Da die Natrium-

konzentration des Schweißes jedoch auch der Aldosteronwirkung unterliegt, und HABERICH und Mitarbeiter (20) nach oraler Infusion von hypotoner Lösung eine Zunahme der Transpiratio insensibilis feststellten, könnten auch diese Organe - allerdings in geringerem Maße als die Niere - als Stellglieder der Osmo-Volumenregulation unter physiologischen Bedingungen in Betracht kommen.

D. Fühler (Rezeptoren)

Als Fühler bezeichnet man Einrichtungen im Organismus, die auf einen für sie adäquaten Reiz reagieren und ihn in veränderter Form als Information an ein Regelsystem des Körpers weitergeben.

1. Volumenfühler

GAUER, HENRY und Mitarbeiter (12, 13, 14, 22) haben auf Grund ihrer Untersuchungen Dehnungsrezeptoren im Bereich des linken Vorhofes die entscheidende Rolle bei der Überwachung des intravaskulären Raumes zugeschrieben. Dehnungsversuche in verschiedenen Teilen des Niederdrucksystems gaben allein bei Einschluß des Eintrittsbezirkes der Lungenvenen in den linken Vorhof einen diuretischen Effekt. Dabei ergaben neurophysiologische Untersuchungen der aus dem linken Vorhof stammenden Afferenzen eine Abhängigkeit des Afferenzprofils einerseits vom absoluten Druck im linken Vorhof, andererseits aber auch von der Geschwindigkeit der Ventrikelkontraktion und der Herzfrequenz. Diesem Konzept einer Volumenregulation durch mechanische Dehnungsrezeptoren im Bereich des linken Vorhofes lassen sich die sog. Unterdruckatmungsdiurese, die Badiurese und die Kälte-diurese sowie die Liegediurese einordnen. Während an dem grundsätzlichen Befund einer Diuresesteigerung bei Dehnung linksatrialer Rezeptoren heute kein Zweifel mehr bestehen kann, werden andererseits der Anteil des ADH-Systems an der Reizbeantwortung durch die Niere und die physiologische Bedeutung dieses Mechanismus unterschiedlich beurteilt (26, 35, 36, 40). Einerseits kommt es zu einer Zunahme der Nierengesamtdurchblutung bei Vorhofsdehnung (ARNDT, REINECK,

GAUER (2) und LYDTIN (29), andererseits treten vor allem im chronischen Versuch auch Blutdrucksteigerungen bei Vorhofsdehnung auf, die zur Zunahme der Nierenmarkdurchblutung führen können, den osmotischen Druck im Niereninterstitium abbauen und damit zu einer - der echten durch ADH-Mangel zu erklärenden Wasserdiurese ähnelnden - Diuresesteigerung führen könnten. Eine Zunahme der Nierengesamtdurchblutung bei gleichbleibendem (GAUER) und ansteigendem (LYDTIN) Systemdruck widerspricht an sich der Vorstellung von der Autoregulation der Nierendurchblutung. Die Vorhofsdehnung muß deshalb in diesen Versuchen zu einer humoral oder neural vermittelten Abnahme des Nierengefäßwiderstandes geführt haben. Eine Erklärungsmöglichkeit bieten Untersuchungen von DIETER (8, 9) an, der am Frosch eine Zunahme der Nierendurchblutung bzw. eine Abnahme der sympathischen Efferenz am Nierengefäßstiel bei Vorhofsdehnung feststellen konnte.

Bei den Versuchen über die Vorhofsdiurese war es von Bedeutung, ob die Tiere vorhydriert waren oder nicht. Die Diurese war bei vorhydrierten Hunden größer. Als Maßstab für die Menge auszuschleidenen Harns dient dem Organismus möglicherweise die Größe des extrazellulären Flüssigkeitsraumes, die wiederum vom intravaskulären Volumen abhängt (SONNENBERG und PEARCE (38)). Dabei könnte die Quellung des Nierenparenchyms eine direkte Beeinflussung der Diurese im Sinne einer Diuresezunahme zur Folge haben.

2. Osmorezeptoren

a) Verney - Rezeptoren

Bei dem von VERNEY 1948 (41, 42) gemachten Versuch am Hund wurde durch orale Wassergabe eine Wasserdiurese induziert, die mit der Infusion einer hypertonen Lösung in die arteria carotis aufgehoben werden konnte. VERNEY schloß auf Osmorezeptoren in ihrem Versorgungsgebiet.

Später wurden sie im nucleus supraopticus (Hypothalamus) angenommen. Die Nervenzellen des Kerns sollen die Fähigkeit der ADH-Synthese und der Reizbildung im Dienste der Osmo-

regulation haben. In Bahnen (z. B. *truncus supraopticohypophyseus*) soll das durch Neurosekretion gebildete Hormon ADH dann zur Neuro-Hypophyse gelangen. Es konnte bei der Durchtrennung der Bahnen an der oberen, zentralen Schnittfläche nachgewiesen werden. Außer dem Hormontransport würden die erwähnten Bahnen die Leitung des in den Kernen entstandenen Reizes übernehmen. Das bis dahin an kleine Eiweißkörper gebundene, in der Neurohypophyse gespeicherte Hormon soll dann durch den Reiz freigesetzt werden.

Der Anstieg des osmotischen Drucks im Strömungsgebiet der *Arteria carotis interna* ist der adäquate Reiz, der zu einer vermehrten Ausschüttung des im Hypophysenhinterlappen gespeicherten ADH's führt. Die durch eine verstärkte Wasserrücknahme in der Niere induzierte Abnahme des osmotischen Drucks im Blut vermindert den Reiz, der zur Freigabe des ADH führt. Es handelt sich somit um eine Regulation durch negative Rückkopplung. Umgekehrt arbeitet der Regelkreis bei Hypotonie des *Carotisblutes*.

Die enge Nachbarschaft zwischen Osmo- und Volumenregulation ist also charakterisiert durch ein identisches Erfolgsorgan und dadurch, daß Störungen der osmotischen Blutkonzentration aus dem Darmtrakt normalerweise mit einer Störung der Normovolämie einhergehen.

b) Rezeptoren im Pfortaderkreislauf

Der Unterschied der renalen Ausscheidungs menge nach enteraler und parenteraler Wasserinfusion ist schon länger bekannt. Die Beobachtung wurde bereits 1900 von THOMPSON (39), 1912 von GINSBERG (15) und COW (5), 1914 von HASHIMOTO (21) und 1934 von ADLERSBERG (1) gemacht. Die Ergebnisse mancher älterer Autoren haben an Bedeutung verloren, da sie, ohne die Fließgeschwindigkeit des Blutes in den Mesenterialgefäßen zu berücksichtigen, zum Teil zu viel Flüssigkeit pro Zeiteinheit infundierten und so eine Haemolyse verursachten.

In den letzten Jahren gewann die im Zusammenhange mit ihrer Puffereigenschaft bereits erwähnte Leber wieder an Interesse. Hatten HABERICH und Mitarbeiter (16, 17, 18, 19, 34) Ratten einmal in die

vena cava und dann in die Pfortader jeweils gleiche Mengen einer hypotonen Lösung in gleicher Zeit verabreicht, so waren zunächst die quantitativ unterschiedlichen Diuresen aufgefallen. Dieses Verhalten war mit dem VERNEY-Mechanismus nicht zu erklären, zumal die dem VERNEY-Rezeptor etwas näher gelegene (somit irgendwelchen Einflüssen auf dem Weg zum Hypothalamus weniger ausgesetzte) intracavale Infusion den geringeren diuretischen Effekt zeigte. Bei kleiner Infusionsmenge war gar keine Diuresezunahme festzustellen. Ein von HABERICH gemachter Doppelinfusionsversuch sollte zeigen, daß eine Diurese auch dann durch eine intraportale Infusion ausgelöst wird, wenn eine osmotische Reizung des VERNEY-Rezeptors vermieden wird: Während der Infusion einer hypotonen Lösung in die Pfortader und gleichzeitiger Infusion einer von der Normotonie genauso weit entfernten hypertonen Lösung derselben Menge in die vena cava nahm die Diurese zu. (Das auf dem Weg zur arteria carotis entstandene normotone Mischblut sollte das hypothalamische Osmorezeptorenfeld auch nach längerer Infusion heterotoner Lösung in den Pfortaderbereich nicht beeinflussen können). Eine doppelt so große Volumenbelastung des Kreislaufs wurde bei diesem Versuch allerdings in Kauf genommen. Durch Vertauschen der beiden Infusionslösungen wurde auch der Einwand, die Diurese könnte durch die Volumenzunahme im Gefäßsystem bedingt sein, entkräftet, als dann die Diuresemenge unter die Ausgangsdiuresemenge sank. Die zu erwartende Pufferung des heteroosmotischen Pfortaderblutes durch die Leber, zumindest zu Anfang der jeweiligen intraportalen Infusion, macht die Ergebnisse beider Doppelversuche noch überzeugender. Die Versuchsergebnisse waren offensichtlich allein abhängig von der osmotischen Konzentration des Blutes, das die Leber durchspült. Die Menge und die stoffliche Beschaffenheit der die gesunde Leber passierenden Infusionsflüssigkeit war offenbar gleichgültig, denn die Diuresezunahme war die gleiche vor und nach portocavalem shunt, und ob Zuckerlösung oder NaCl-Lösung gleicher Konzentration verwendet wurde. Mit der Shuntmethode konnten auch Dehnungsrezeptoren in der Leber für diesen Mechanismus ausgeschlossen werden. Die renale Ausscheidungsmenge war abhängig vom Hydrierungszustand des Tieres. Dieser Befund besagt, daß der Normwert der Hydrierung im Körper festgelegt ist. Es ist allerdings nicht bekannt, wie der Normwert des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens gemessen bzw. der Niere vermittelt

wird (38). Dieses Problem der hydrierungsabhängigen Diurese hatte sich bereits bei der Volumenregulation im Zusammenhang mit der Vorhofsdiurese gestellt. (Siehe Kapitel D, 1). NOWACKI und Mitarbeiter (34) erkannten eine Abhängigkeit zwischen dem Grad der Leberquellung und der Diuresemenge. Die Beobachtung, daß dehydrierte Tiere durch orale oder intraportale Wasserinfusion wirksamer als durch intravenöse Wassergabe rehydriert werden können, könnte in dieser Frage auf eine Beteiligung der Leber hindeuten.

HABERICH und Mitarbeiter hatten an Ratten, LYDTIN (28) an Hunden gezeigt, daß intraportale Zufuhr hypotoner Kochsalzlösung eine größere Diurese induzierte als eine intravenöse Infusion der gleichen Lösung. Weiterhin beobachteten LYDTIN und ZÖLLNER (27, 30) beim Menschen eine stärkere Diurese nach einer Infusion in den Magen als nach einer gleich großen intravenösen Infusion derselben Lösung. Bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension wurde dagegen eine langsamere und geringere Diuresezunahme nach oraler Gabe hypotoner Lösung als nach intravenöser Infusion festgestellt.

LYDTIN (28) stellte ferner an nicht narkotisierten Hunden, denen ein Pfortaderkatheter implantiert worden war, einen größeren und früheren Diureseanstieg nach oraler Gabe von hypotoner Kochsalzlösung fest als nach intraportaler. Folgende Detailergebnisse ergaben sich aus LYDTIN's Versuchsreihe:

Die maximal prozentuale (prozentual zur Ausgangsdiurese) Steigerungsfähigkeit der Diurese nahm mit zunehmender Ausgangsdiurese ab. Das absolute Diuresevolumen erhöhte sich, wahrscheinlich entsprechend einer stärkeren Ausgangshydrierung, mit größerer Ausgangsdiurese. Orale Vorhydrierung verstärkte den diuretischen Effekt. Die Natriumclearance verhielt sich gleichsinnig zur osmotischen Clearance. Sie erreichte nie die pro Zeiteinheit zugeführte Natriummenge. Die Werte der osmotischen Clearance nahmen bei oraler Zufuhr von hypotoner Kochsalzlösung regelmäßig zu (bei intraportaler in der Mehrzahl der gemachten Versuche). Vor Beginn der Infusionen lag die osmotische Serumkonzentration des Pfortaderblutes jeweils über der des peripheren Venenblutes. Nach oraler Infusion kehrte sich dieses Verhältnis fast regelmäßig um.

Mit unserer Arbeit soll die Versuchsreihe von LYDTIN weitergeführt werden. Entsprechend der Versuchsanordnung bei LYDTIN sollen am nicht narkotisierten Hund schmerzfrei intraportale Infusionen und Blutentnahmen vorgenommen werden können. Zu diesem Zweck implantierten wir einen Verweilkatheter in die Pfortader des Versuchstieres.

ZUSAMMENFASSUNG DER EINFÜHRUNG

Die Entwicklung eines abgeschlossenen inneren Flüssigkeitsraumes, des sogenannten Milieu interieur, mit der Möglichkeit, weitere Verteilungsräume im Nebenschluß daran zu koppeln, macht den höheren Organismus von seiner Umwelt mit ihren wechselnden Bedingungen wesentlich unabhängiger als den auf seine Umgebung direkt angewiesenen Meereseinzeller.

Für die Regulation des Volumens und der Konzentrationen in den einzelnen Kompartimenten des Körpers ist die Niere als Ausscheidungsorgan von ganz besonderer Bedeutung, da sie bei wechselndem Substrat- und Wasserangebot durch Regulation der Ausscheidung die homöostatischen Gleichgewichtsverhältnisse erhält. Daneben spielen Wasser- und Salzabgabe durch die Haut sowie eine Wasserabgabe über die atmenden Oberflächen geringere Rollen.

Eine Reihe von Befunden spricht für eine unabhängige Kontrolle des intravaskulären Volumens sowie der osmotischen Konzentration im Blut und damit im Interstitium. Eine besondere Bedeutung kommt der Leber zu, die im Säugetierorganismus dem Großkreislaufsystem gleichsam vorgeschaltet ist. Es ist anzunehmen, daß im Rahmen der enteralen Aufnahme von Flüssigkeiten und gelösten Substanzen die Leber als Osmo- (und auch Volumen-) speicher dienen kann.

Mit einer Analyse der innerhalb der Osmo- und Volumenregulation tätigen Regulationsmechanismen sollte vor allem im Rahmen der vorliegenden Arbeit Lokalisation und Bedeutung enteraler Osmorezeptoren genauer abgegrenzt werden. Ausgangspunkt der Untersuchung war dabei die Beobachtung einer unterschiedlichen diuretischen Wirkung hypotoner Kochsalzlösungen bei oraler und intraportaler Infusion, die eine Beteiligung der Darmwand an diesen Regulationsmechanismen wahrscheinlich machte. Aus den zu Untersuchungsbeginn vorliegenden Befunden ergaben sich folgende Einzelfragen:

1. Inwieweit bestimmt eine Vorhydrierung der Tiere den diuretischen Effekt einer oralen, intraportalen bzw. intracavalen Zufuhr hypo-

toner Kochsalzlösungen?

2. Wie groß ist die Wirkung der Leber als Wasserspeicher beim wachen Hund?
3. Lassen sich humorale Überträgerstoffe bereits im Pfortaderblut nachweisen, wenn die Zufuhr hypotoner Kochsalzlösungen über den Magen erfolgt?
4. Ist die durch orale Infusion induzierte Diuresezunahme im Vergleich zur Diuresezunahme bei intraportaler Infusion auf eine Vorbereitung (Sensibilisierung) von Osmorezeptoren in der Leber zurückzuführen, oder gibt es zwischen Pfortader und Darmwand zusätzlich Rezeptoren? Sie könnten getrennt von den Leberrezeptoren und additiv zu deren Diureseauslösung eine Diurese in Gang setzen.
5. Lassen sich schließlich die im Tierexperiment gemachten Beobachtungen auf den menschlichen Organismus übertragen?

VERSUCHSVORBEREITUNGEN

I. OPERATION DER VERSUCHSTIERE

Als Versuchstiere dienten weibliche Hunde, da bei ihnen die Blase leichter katheterisiert werden kann. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 17 und 24 kg. In Anaesthetie (Nembutal[®]) wurde ihnen nach medianer Laparotomie (5 cm in cranialer und caudaler Richtung vom Nabel aus) das große Netz nach oben geschlagen und entweder eine der oberen Jejunum- oder der unteren Ileumschlingen freigelegt. Eine kleine periphere Mesenterialvene wurde freipräpariert, unterbunden und ein Verweilkatheter aus Silikonkautschuk in den proximalen Gefäßstumpf eingeführt. Dann schoben wir den Katheter vor, bis wir sein Ende im Pfortaderhauptstamm ca. 1 cm vor der Einmündung in die Leber palpieren konnten. Mehrfach kontrollierten wir die Katheterlage nach Kontrastmittelinjektion auf dem Schirm eines Bildwandlers und prüften, ob Blut durch den Katheter aspiriert werden konnte (Abb. 1). Dann wurde der Katheter mit einer Heparin-Kochsalz-Lösung (20 000 E Liquemin[®] auf 2 ml Kochsalzlösung) gefüllt, dem Tier 10 000 E Liquemin[®] injiziert und der Katheter mit einem konischen Teflonstück verschlossen. Das freie Ende des Katheters führten wir durch eine Stichincision in der Bauchwand. Nach sorgfältiger Blutstillung und Übernähung der Kathetereintrittsstelle in die Mesenterialvene mit Peritoneum verschlossen wir schichtweise die Bauchdecken des Tieres. Mittels einer 70 cm langen Knopfsonde zogen wir das Katheterende subcutan bis in die Nackenpartie, dort durch eine Stichincision der Haut und fixierten es (s. unten). Diese Lokalisation des peripheren Katheterendes hat sich am günstigsten erwiesen, da die Tiere es dort mit dem Maul nicht erreichen können.

Als Schlauchmaterial wurde wegen seiner hohen Flexibilität und geringen Neigung, Thromben zu erzeugen, Silikonkautschuk verwendet. Die Oberfläche der Katheter silikonisierten wir vor der Implantation (Silikontrennemulsion E 10, 1:15 verdünnt, Fa. Wacker Chemie Burg-hausen). Ihr Außendurchmesser betrug 3,2 mm, ihr Innendurchmesser 1,7 mm. Postoperativ erhielten die Hunde täglich 1 Amp. Supracillin[®] 4 bis 5 Tage lang.



Abb. 1

Kontrastmitteldarstellung von Pfortader-Leberästen. Sie liegen stromabwärts vom Ende des in der Pfortader liegenden, gut sichtbaren Katheters, durch den das Kontrastmittel injiziert wurde. Der Katheter wurde hier zu weit zur Leber vorgeschoben. Anstatt der ganzen Leber wird nur ein einziger Leberast der Pfortader von Kontrastmittel durchspült. Das Röntgenbild wurde bei der operativen Katheterimplantation gemacht.

Verkleinerung 3 : 2.

Werden durch den Katheter Kontrastmittel oder Medikamente injiziert, so ist es vor und nach der Injektion dringend zu empfehlen, den Katheter mit 0,9 %iger Kochsalzlösung durchzuspülen, um eine eventuelle Ausfällung zu vermeiden. Das gleiche gilt auch für die täglich erforderliche Katheterversorgung.

II. KATHETERFIXATION

Es bewährte sich, die Katheter zu fixieren, um ein Herausgleiten aus dem Nackenostium etwa während der Katheterversorgung oder ein subcutanes Verschwinden des Katheters bei Körperbewegung des Hundes zu verhindern. Auch ein geringfügiges Oszillieren (Aus- und Eingleiten) des Schlauchmaterials mußte vermieden werden, da sonst Keime von außen in das Unterhautgewebe transportiert werden, die eine reaktionslose trockene Wundheilung an der Katheteraustrittsöffnung verhindern.

Ich möchte, da anfänglich oft Komplikationen durch nicht oder schlecht fixierte Katheter auftraten, und die Wundheilung an der Austrittsstelle des Katheters wesentlich davon abhängt, wie er fixiert wird, zwei bewährte Methoden kurz beschreiben:

1. Der Katheter wird unmittelbar nach seinem Austritt aus der Haut mit einem schmalen Leukoplaststreifen umwickelt (Abb. 2a). Da der Leukoplastwulst gut an dem Silikonschlauch haftet, wird damit ein Gleiten des Katheters unter die Haut vermieden. Um ein Herausgleiten zu verhindern, wird dem Tier eine Halsmanschette aus breiteren Leukoplaststreifen lose angelegt. Nächst dem Katheteraustritt wird ein kleines Loch in mittlerer Manschettenbreite geschnitten, durch das wohl das Schlauchende, nicht aber der Leukoplastwulst geschoben werden kann. Auf Grund der lockeren Haftung des Leukoplast am Hals kann sich die Manschette nicht verdrehen.

Das Schlauchende, das jetzt auf die Manschette zu liegen kommt, kann auf seiner ganzen Länge mit einem Leukoplaststreifen auf die Leukoplastmanschette aufgeklebt werden (Abb. 2b und 2c), der bei der Katheterversorgung mühelos abzunehmen ist. Das Katheterende

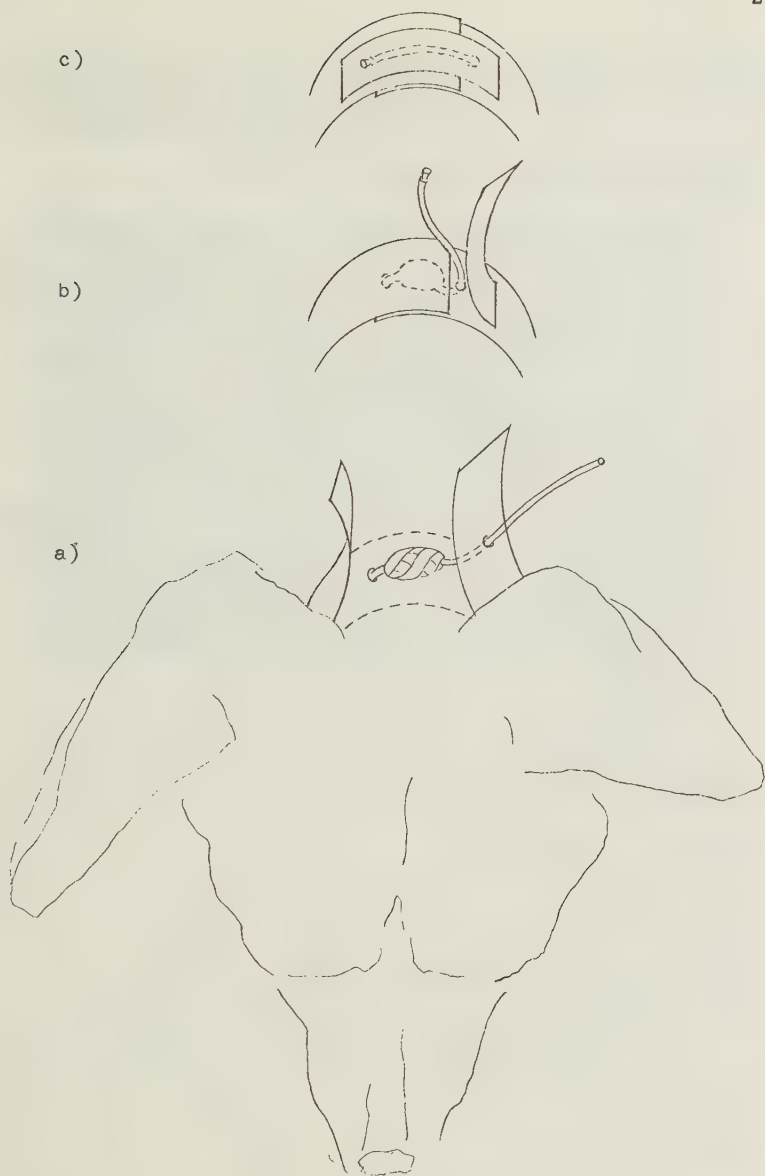


Abb. 2

Erläuterung im Text

liegt somit zwischen 2 Leukoplastflächen, die so fest und glatt aneinander haften, daß die Hunde es auch durch starkes Schaben nicht freilegen und verletzen können. Eine sorgfältig angebrachte Manschette ist für den Hund wie ein maßgenommenes Halsband!

Den Katheter auf einer Manschette zu befestigen, hat gegenüber der Methode, ihn direkt auf der Haut anzubringen, den Vorteil, daß die Hautwunde sowie der umliegende Hautbereich nicht abgeschlossen zu werden brauchen. Komplikationen wie feuchte, juckende, unsaubere und schlecht heilende Hautwunden infolge ungenügender Luftzufuhr werden vermieden. Es ist überflüssig, den Teflonstöpsel durch Nähte oder dergleichen vor einem eventuellen Herausgleiten aus dem Katheterlumen zu sichern. Das tägliche Abnehmen des Leukoplaststreifens verursacht dem Tier keine Schmerzen, was bei der Hautbefestigung des Katheterendes durch anklebende Haare leicht der Fall ist. Klebstoffe wie Pattex, Uhu usw. zusammen mit Kompressen oder dergleichen zu verwenden, ist schon wegen der stark verkrustenden Haut und der Haarverschmutzung nicht zu empfehlen.

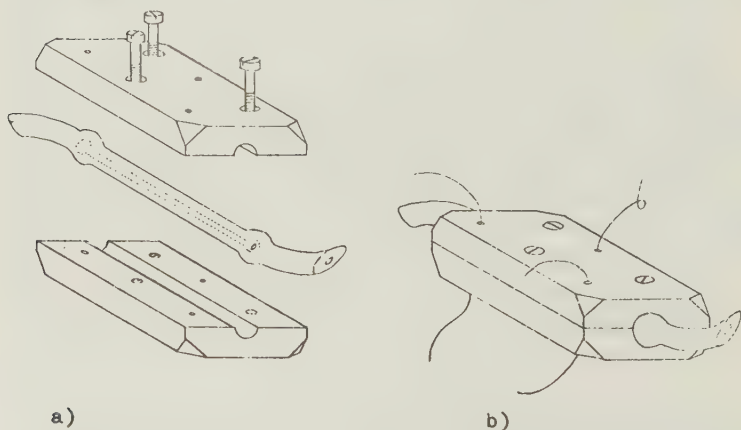


Abb. 3

Erläuterung siehe Text

2. Neben der Methode, den Katheter nach der Austrittsstelle mit Leukoplast zu umwickeln, um eine Längsverschiebung zu verhindern, hat sich noch eine andere bewährt.

Zwei aus Teflon oder nichtrostendem Stahl gearbeitete Plättchen (18 mm - 12 mm - 2,5 mm) werden, mit ihrer größten Fläche aufeinandergelegt, von einem im Spalt liegenden Kanal durchzogen (Abb. 3). Die lichte Weite des Kanals entspricht dem Katheter-Außendurchmesser. Ein dünnwandiges Metallröhrchen (Kanülenröhrchen), dessen Lumen gleich dem Schlauchlumen ist, wird vom Katheterende her während der Operation durch das Katheterlumen bis zu dem Punkt vorgeschoben, wo die Plättchen zu liegen kommen sollen. Das Röhrchen verhindert beim Zusammenschrauben der beiden Plättchen an dieser Stelle ein Abdrücken des Schlauchlumens. Um eine stabile Lage zu erreichen und eine starke Abknickung oder Verletzung des Katheters am Ende des Metallröhrchens zu vermeiden, ist an beiden Enden des Röhrchens ein, das Lumen freilassender, runder Metallpfropf aufgesetzt, der bei zusammengeschraubten Plättchen beiderseits hervorragt (Abb. 3b). Während der Operation wird dieses Teil am Katheter so befestigt, daß es unter der Haut nahe der Katheteraustrittsstelle zu liegen kommt. Damit das Teilchen im Unterhautgewebe schneller einwachsen kann, wird es mit einigen Fäden (an dafür vorgesehenen Löchern) in das Gewebe eingenäht. Das aus dem Nacken des Tieres herausragende Katheterende wird fixiert wie bei 1.

III. KATHETERVERSORGUNG

Um einer Thrombosierung am portalen Katheterende vorzubeugen, füllten wir den Schlauch täglich mit neuem Heparin, nachdem wir ihn zuvor mit physiologischer Kochsalzlösung und dem alten im Schlauch befindlichen Heparin (Liquemin [®] 20 000 E) durchspült hatten. Mit einem Teflonstöpsel wurde der Schlauch verschlossen. Dabei war es von entscheidender Bedeutung, so steril wie möglich zu arbeiten, um entzündliche Reaktionen mit Verschluß der zentralen Katheteröffnung zu vermeiden.

Das aus der Halsmanschette herausragende Katheterende soll wenigstens 15 cm lang sein, um beim Spülen des Katheters von den Kopfbewegungen des Hundes nicht zu stark gestört zu werden.

Im übrigen ist es eine Sache des geduldigen Umgangs mit den Hunden und die Aufgabe des Gewöhnens und Abrichtens der Tiere, sie zu ruhigem Verhalten während der Katheterversorgung zu bringen. Vorsichtshalber ist es gut, die dem Hund angelegte Leine lose an sich selbst, etwa am eigenen Bein, zu befestigen. Mit festem Anschnallen etc. macht man die Tiere nur scheu oder wild. Ihr ruhiges Verhalten ist Voraussetzung für sauberes Arbeiten, sauberes Versorgen ist die Voraussetzung für offene Katheter. Das Einspritzen von Kochsalzlösung in die Pfortader haben die Hunde körperlich anscheinend nicht wahrgenommen, vorausgesetzt, man infundierte die Lösung nicht mit zu hohem Druck.

VERSUCHSABLAUF

Seit mindestens 18 Stunden nüchterne Hunde wurden am Vorabend des Versuchstages, 10 - 12 Stunden vor Versuchsbeginn, mit 200 - 500 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung vorhydriert. Am Morgen des Versuchstages brachten wir die Hunde stehend in eine gepolsterte Hängematte. Wir legten einen Blasen-Verweilkatheter (Ballonkatheter, Fa. Eschmann, England, Folatex 60, Größe 10 oder 12) und eine Braunüle (Braun, Melsungen, Braunüle Nr. 2) oder einfache Kanüle in eine Beinvene. Meist ließ sich eine normale Kanüle, die nach jeder Blutentnahme mit einer minimalen Menge von 10-fach verdünnter Heparinlösung durchspült und dann verstöpselt wurde, über die Versuchsdauer von mindestens 7 Stunden besser offenhalten als eine Braunüle.

Nachdem die Blase entleert und ihr Inhalt gemessen worden war, begannen wir mit der im Abstand von 10 Minuten während der gesamten Versuchszeit vorgenommenen Urinabnahme über den Blasenverweilkatheter. Nach den Urinabnahmen wurde jeweils wieder abgeklemmt. Blut haben wir in meist 20-minütigen Abständen aus der Pfortader durch den Verweilkatheter und gleichzeitig peripher aus der Beinvene entnommen. Es ist bei den vielen Blutentnahmen aus der Pfortader peinlich darauf zu achten, daß, wie bei der täglichen Versorgung, jede Entnahme mit sterilen Katheteransätzen, Kanülen, Spritzen und frisch desinfizierten Stöpseln vorgenommen wird. Andernfalls ist im Laufe des Versuchs oder am darauffolgenden Tag mit einem verschlossenen Katheter zu rechnen. Während des Versuchs füllten wir ihn, ausgenommen bei Blutentnahmen während der (kurz unterbrochenen) intraportalen Infusionsperiode, mit 10-fach verdünntem Heparin. Es wurde dabei genau die bekannte Menge verwandt, die das Katheterlumen aufnahm. Vor der nächsten Blutentnahme wurde die Heparinlösung mit einer kleinen, jeweils gleichen Menge Blutes (etwa 1 ml zum Spülen des Katheters) wieder abgesaugt und verworfen.

Nach einer Vorperiode von wenigstens 60 Minuten und frühestens nach Eintritt einer gleichmäßigen Diurese wurde mit der oralen oder intra-

portalen Infusion begonnen. Wir infundierten 50 ml/10 min einer hypotonen, 0,45 %igen Kochsalzlösung gewöhnlich eine Stunde lang. Nach einer Zwischenperiode von mindestens 60 Minuten bis zu mehr als 2 Stunden - wir warteten ab, bis die Urin-Ausscheidungs- menge wieder einen konstanten, niedrigen Wert erreicht hatte - wurde mit der intraportalen Infusion begonnen, wenn die vorausgegangene Infusion oral erfolgt war. Andernfalls wurde in der entsprechend umgekehrten Reihenfolge verfahren. Zur Versuchsauswertung wurde jeweils die zuletzt gemessene Diuresemenge vor Beginn der betreffenden Infusion als Basiswert herangezogen. Während der intraportalen Infusionsperiode mußten wir zur Blutentnahme aus der Pfortader die Infusion für kurze Zeit stoppen. Aus der Zeitdauer der Unterbrechung und der Infusionsgeschwindigkeit errechneten wir die nicht infundierte Lösungsmenge. Sie wurde anschließend nachinfundiert oder bei nachfolgender oraler Infusion von der vorgesehenen Menge abgezogen. Nach der zweiten Infusion (sie war der ersten bezüglich Infusionsmenge, -dauer und -lösung gleich) verfolgten wir die Nachperiode mindestens eine Stunde lang. Der Versuch war damit beendet. Wir nahmen Venenkannüle und Blasenkatheter ab und verschlossen den Pfortaderkatheter wie bei der täglichen Versorgung.

Zur oralen Infusion konnten wir in die Backentaschen des Hundes bei etwas angehobenem Kopf praktisch verlustlos und gut toleriert eine entsprechende Lösungsmenge in 2,5-minütigem (4 x 12,5 ml pro 10 min) oder 5-minütigem (2 x 25 ml pro 10 min) Abstand langsam mit einer Spritze verabreichen. Die intraportale Infusion war stetig und erfolgte mit Hilfe einer Dauerinfusionspumpe durch den implantierten Katheter.

Die Menge des Urins wurde jeweils nach Abnahme gemessen, seine Na^+ -Konzentration flammenphotometrisch im Spektralphotometer (Beckmann, Modell B mit Flammenphotozusatz) untersucht und seine osmotische Konzentration im Osmometer durch Auswertung der Gefrierpunktserniedrigung bestimmt (Osmometer der Fa. Knauer, Berlin). Die Blutproben versetzten wir unmittelbar nach ihrer Entnahme mit etwas Trockenheparin und zentrifugierten sie. Ein Teil des Plasmas wurde für die Bestimmung der Na^+ -Konzentration und Osmolarität gebraucht, der Rest eingefroren. Die Untersuchungsmethoden sind ana-

log denen der Urinuntersuchungen.

Unsere ersten beiden Versuche dienten dazu, uns mit dem technischen **Ablauf** eines Versuchs vertraut zu machen. Ihre Ergebnisse wurden nicht ausgewertet.

ERGEBNISSE

Ausführung

Die nach einer Versuchsnummer in einen Winkel gesetzte Zahl gibt die Abbildungsnummer der graphisch dargestellten Versuchswerte an. Die Abbildungen sind auf den Seiten 42 bis 49 zusammengestellt. Unter der gleichen Nummer sind in den betreffenden Tabellen auf den Seiten 56 bis 72 die Zahlenwerte zu finden.

Diurese (V_U):

Wurden Hündinnen vorhydriert, so kam es in fast allen Fällen (außer bei Versuch 15 $\angle$ 11) zu einem größeren Diureseanstieg bei oraler Verabreichung einer 0,45 %igen Kochsalzlösung als bei intraportaler (Abb., Tab. 4 und 5). Bezüglich der Versuchsergebnisse war es gleichgültig, ob die orale oder die intraportale Infusion zuerst erfolgt war. Die größte Ausscheidungs menge (V_U) nach oraler Gabe der Lösung, und der deutlichste Unterschied zum Diureseanstieg nach intraportaler Infusion trat allerdings bei zwei (Versuch 8 und 9 $\angle$ 9) von insgesamt drei Versuchen auf, bei denen die intraportale vor der oralen Infusion vorgenommen worden war.

Die Zunahme der Harnausscheidung bzw. der Unterschied in der Diuresestärke bei beiden Versuchsperioden war weniger signifikant, lag das Vorhydrieren schon 15 - 17 Stunden zurück. Unter dieser Bedingung machten wir 4 Versuche (10, 11, 13 und 14) an 3 verschiedenen Hündinnen. Dazu gehört auch einer (Versuch 11) von den Versuchen, bei denen wir die intraportale Infusion vor der oralen vorgenommen hatten.

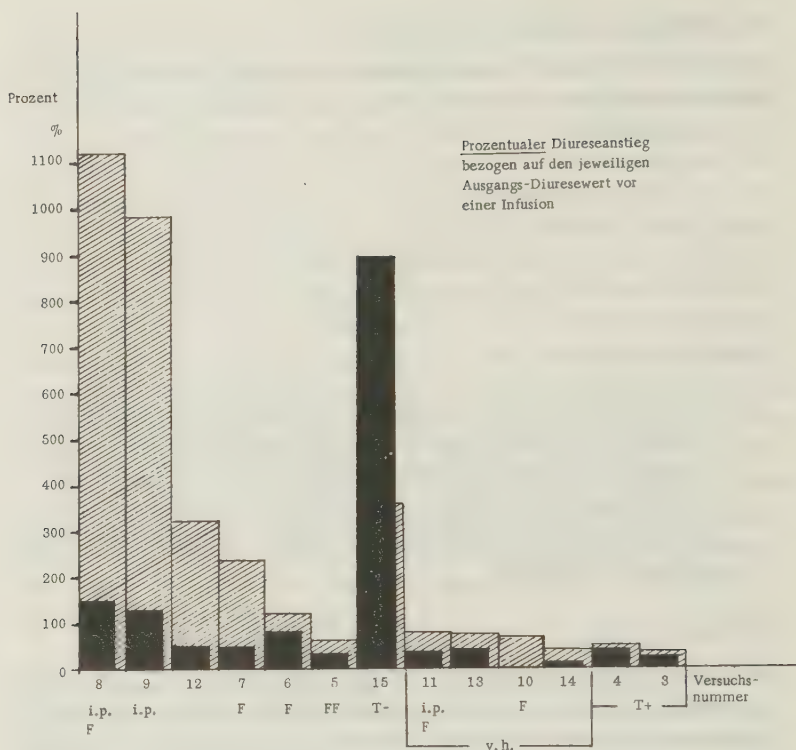


Abb. 4

Die Höhe der schraffierten Säulen gibt die prozentuale Mehrausscheidung bei oraler, die Höhe der schwarzen Balken bei intraportaler Infusion an. Auf der Ordinate ist der prozentuale Diureseanstieg, auf der Abszisse die Versuchsnummer abzulesen. Einzelheiten im Text. (s. Tab. 4/5)

- v. h.: Vorhydrierung erfolgte 15-17 Stunden vor Versuchsbeginn
 T+: Raumtemperatur war während des Versuchs über 27 °C
 T-: Raumtemperatur sank während des Versuchs auf 15 °C ab
 F: Körpertemperatur der Versuchstiere war zw. 39,3° u. 39,6 °C
 FF: Körpertemperatur war auf 40,5 °C erhöht
 i. p.: intraportale Infusionsperiode ging der oralen voraus

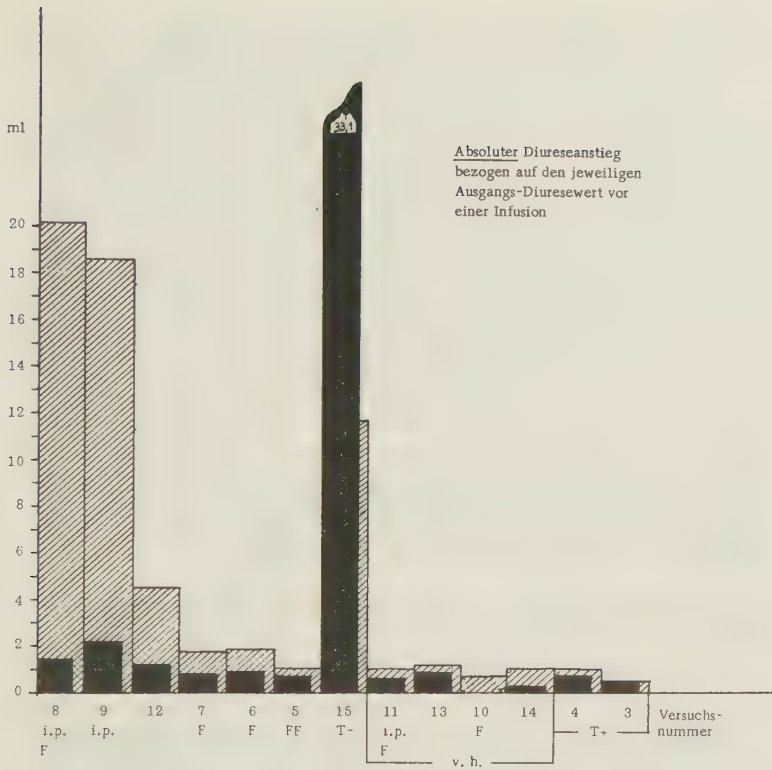


Abb. 5

Die Höhe der schraffierten Säulen gibt die absolute Mehrausscheidung bei oraler, die Höhe der schwarzen Balken bei intraportaler Infusion an. Auf der Ordinate ist der absolute Diureseanstieg, auf der Abszisse die Versuchsnummer abzulesen.

Einzelheiten im Text. (s. Tab. 4/5)

Zeichenerklärung siehe Abb. 4.

Mit wenigen Ausnahmen lag die Raumtemperatur zwischen 18 °C und 22 °C. Zwei Versuche führten wir bei einer Raumtemperatur über 27 °C durch. Die Tiere hechelten. Die Harnmehrausscheidung blieb gering. Auch gab es keinen großen Unterschied bei beiden Infusionsweisen. Während eines weiteren Versuchs (15 / 11) betrug die Raumtemperatur anfangs 17 °C und sank im Laufe des Versuchs auf 15 °C ab. Die bei diesem Versuch in der 2. Periode vorgenommene intraportale Infusion löste eine um das Vielfache stärkere Diurese aus verglichen zur vorhergegangenen, durch orale Infusion induzierten Diurese. Die ausgeschiedene maximale Harnmenge pro 10 Minuten lag der in 10 Minuten infundierten Lösungsmenge am nächsten. Es war der einzige von insgesamt 15 Doppelversuchen, bei dem die durch intraportale Infusion ausgelöste Diurese stärker war als die durch orale Infusion induzierte. Der stärkere Anstieg der Diurese bei intraportaler Infusion hypotoner Kochsalzlösung ist möglicherweise mit einem während des Versuchs eintretenden Temperaturabfall im Raum bis auf 15 °C und eine dadurch induzierte Kältediurese zu erklären.

Bei den Versuchen 6 / 7, 7 / 8, 10 und 11 lag die rektale Körpertemperatur zwischen 39,3 ° und 39,6 °C, ohne daß, wie die Abbildungen und Tabellen 4 und 5 zeigen, die Versuchsergebnisse grundsätzlich wesentlich anders ausfielen. Allein der Versuch 5 / 6 bei einer Körpertemperatur von 40,5 °C zeigte einen kleineren Diureseanstieg bei beiden Infusionsweisen. Die übrigen Versuche wurden ausschließlich bei Körpertemperatur um 38 °C durchgeführt.

Das Ausscheidungsvolumen während 10 Minuten erreichte bei keinem Versuch die in dieser Zeit infundierte Lösungsmenge. Größer war dementsprechend die Diskrepanz zwischen der gesamten Infusionsmenge und der gesamten Mehrausscheidungsmenge einer Infusionsphase. Würden ausschließlich Osmorezeptoren ansprechen, wäre die Ausscheidungsmenge der osmotischen Reizung gleichfalls nicht adäquat. Bei den Infusionen wurden dem Organismus 50 ml pro 10 Minuten einer 0,45 %igen Kochsalzlösung zugeführt, die einer osmotisch wirksamen Menge von 25 ml reinen Wassers pro 10 Minuten gleichkommt. Der größte Wasserentzug aus dem Blut ist bei den Versuchen 9 / 9 und 15 / 11 zu beobachten im Stadium ihrer maximalen Diurese bei oraler bzw. intraportaler Infusion. Im Versuch 9 wurden 20,5 ml eines

Harns der osmotischen Konzentration von 0,141 osm/l ausgeschieden. Nimmt man für die osmotische Blutkonzentration den Wert von 0,280 osm/l an, so ermittelt sich ein Wasserentzug des Blutes von 10,3 ml pro 10 Minuten. Bei Versuch 15 mit einer maximalen Abgabe von 36,8 ml Urin der osmotischen Konzentration von 0,158 osm/l errechnet sich ein Wasserentzug des Organismus von 20,7 ml pro 10 Minuten, dem eine Wasserzufuhr von 25 ml gegenübersteht. Da bei Versuch 15 in der intraportalen Infusionsphase ein anderer Mechanismus neben der osmotischen Auslösung der Diurese (s. o.) zu vermuten ist, gewinnt Versuch 9 bei dieser Auswertung an Bedeutung. Hier bleibt die Wasserclearance schon bei der maximalen 10 Minuten-Diuresemenge um mehr als die Hälfte hinter der in 10 Minuten zugeführten osmotisch wirksamen Wassermenge zurück.

Die Ausgangsdiurese - der letzte Ausscheidungswert vor der jeweiligen Infusion - lag vor den oralen Infusionen bei Werten zwischen 1,1 und 2,0, vor den intraportalen zwischen 1,0 und 2,3. Höher liegende Diurese-Ausgangswerte wiesen nur 2 Versuche sowohl bei oraler als auch bei intraportaler Infusion auf. Sie lagen bei 2,5 bzw. 2,6 ml (Versuch 14) und bei 3,3 bzw. 3,7 ml (Versuch 15 $\angle$ 11). Die beiden Versuche wurden an der gleichen Hündin gemacht.

Bei den oralen Infusionen mit starker Diurese stieg die Kurve der Harnausscheidung meist noch während der Beendigung der Infusion an, so daß das Diuresemaximum erst danach auftrat. In den Tabellen bzw. Abbildungen 4 und 5 werteten wir auch die erst unmittelbar nach Beendigung einer Infusion auftretenden Diuresemaxima aus. Die von LYDTIN beschriebene Doppelköpfigkeit von Diuresekurven bei Versuchen mit oraler Infusion konnten wir bei 2 Versuchen (4 und 6 $\angle$ 7) beobachten. Dabei verliefen die Diuresekurven gegenläufig zu den Natrium- und den osmotischen Konzentrationskurven.

In der obigen Ausführung über die Urinausscheidungs-menge nahmen wir vielfach die maximale Diuresezunahme infolge einer Infusion als Maß für das Ausscheidungsverhalten. Ebenso ist die gesamte Ausscheidungszunahme von Interesse, also die Summe aller durch eine Infusion induzierten einzelnen Mehrdiuresen pro 10 Minuten, bezogen auf den jeweils letzten Diuresewert der vorangegangenen Kontrollpe-

riode als Basiswert. Wir haben in unseren Versuchen keinen Anhaltspunkt für ein unterschiedliches Anstiegs- und Abstiegsverhalten der Diuresekurven vergleichbarer Amplitude bei oraler und intraportaler Infusion. Die auf Grund der unterschiedlichen maximalen Diureseanstiege gemachten Aussagen über die diuretische Wirkung oraler und intraportaler Gaben hypotoner Kochsalzlösungen lassen sich somit auch auf den gesamten Diureseverlauf beziehen. Orale Gabe hypotoner Kochsalzlösungen führt im Infusionszeitraum zu einer stärkeren und rascheren Ausscheidung über die Niere als die unter gleichen Bedingungen erfolgende intraportale Zufuhr.

Osmotische Konzentration (U_{osm}) und
Natriumkonzentration (U_{Na^+}):

Der bei allen Versuchen gemessene urinosmotische Druck sinkt in Perioden verstärkter Diurese, also nach einer Infusion ab (in allen Versuchen, siehe z. B. Abb. und Tab. 6-11). Etwa gleichsinnig zu den Schwankungen des osmotischen Drucks verhält sich die Natriumkonzentration des Harns und damit gegensinnig zu den Harnausscheidungsmengen. Natriumbestimmungen nahmen wir bei 8 Versuchen vor, von denen die Versuche 7 / 8 und 15 / 11 graphisch abgebildet sind.

Osmotische Clearance (C_{osm}) und
Natrium-Clearance (C_{Na^+}):

Bei allen Versuchen wurde rechnerisch die osmotische 10 Minuten-Clearance ermittelt. Wir legten den Wert von 290 osm/l für die osmotische Konzentration des Blutes zugrunde (die relativ zur osmotischen Konzentration des Urins minimalen osmotischen Blutkonzentrationschwankungen nehmen praktisch keinen Einfluß auf die Clearanceberechnungen). Die im wesentlichen von der Urinausscheidungs- und der Urinkonzentration abhängige Clearance wird in ihrem Verhalten nach einer Infusion dominierend vom ersten Parameter geprägt (Abb. und Tab. 6-11). Ihr Kurvenverlauf lehnt sich demgemäß mehr der Diuresekurve an: Nur manchmal ist an kleinen Schwingungen der Clearancekurve ihre Abhängigkeit von der Urinkonzentration zu erkennen. Die prozentuale Schwankungsbreite ist demzufolge bei dem Diu-

resevolumen (V_u) meist größer als bei der Hainkonzentration. So nimmt die Clearance zu mit steigender Diuresekurve. Der gemeinsame Anstieg während einer Infusion hält oft nicht bis zum Urinausscheidungsmaximum an - die Clearance fällt ab, während die Diurese noch zunimmt. Diese Beobachtung konnte man meist nur bei oral induzierter Diuresezunahme machen. Die Natrium-Clearance und die renale Clearance osmotisch wirksamer Teilchen zeigen ein weitgehend konkordantes Verhalten (Versuch 7 $\angle$ 8 und 15 $\angle$ 11). Das oben beschriebene Phänomen des vorzeitigen Abfalls der osmotischen Clearance im Vergleich zum Urinzeitvolumen (V_u) war auch bei der Natrium-Clearance nach einer oralen Infusion zu beobachten.

Serumnatrium und Serumosmolarität:

Es wurde einheitlich die letzte Bestimmung der Serumosmolarität vor Beginn der Infusion mit der letzten vor Ende einer Infusionsperiode verglichen. Bei 9 Versuchen wurde dazu peripher Venenblut abgenommen; in 7 Versuchen (3, 4, 6, 9, 12, 13, 15) nahm die osmotische Konzentration ab, in 2 Versuchen stieg sie an (10, 11). Nach intraportaler Infusion kam es interessanterweise nur in 4 Versuchen zu einem Abfall der venösen Serumosmolarität (10, 12, 15 und 6), in 1 Fall blieb die Serumosmolarität konstant (4) und in 4 Versuchen stieg sie an (3, 9, 11, 13). Von 5 Versuchen, bei denen Pfortaderblut gewonnen und untersucht wurde, sank während oraler Zufuhr von hypotoner Kochsalzlösung die osmotische Konzentration des Blutes in 3 Fällen ab (10, 13, 15), bei 1 Fall blieb sie gleich (14) und in einem Fall stieg sie geringfügig an (6). Während der intraportalen Infusionen sank die osmotische Konzentration in 4 Versuchen (6, 10, 14, 15) und stieg bei einem Versuch (13) an (siehe Tab. 1). Ferner ist in Tabelle 2 das durchschnittliche Verhalten der Serumkonzentrationen in absoluten Werten zu finden. Die Ergebnisse sind wegen der zu geringen Anzahl an Blutbestimmungen von beschränktem Aussagewert. Vor allem die Aussage über die Konzentrationsverhältnisse im Pfortaderblut ist fraglich, da uns nur 5 Einzelversuchsauswertungen zur Verfügung standen.

In Zusammenarbeit mit Herrn HUBRICH haben wir in unserem Labor in Vorversuchen an Ratten geprüft, ob die orale Zufuhr hypotoner

Kochsalzlösungen zum Auftreten eines diuresesteigernden humoralen Faktors führt. Dazu wurden an anästhesierten (Alkohol) Ratten Serum von Pfortaderblut und gleichzeitig peripher, zum Zeitpunkt der maximalen Diurese, entnommenes Blut untersucht. Von 4 Testfolgen waren 3 verwertbar. Bei letzteren induzierten alle Seren an Ratten einen Diureseanstieg, wobei das Pfortaderserum im Vergleich zum Serum von periphervenösem Blut eine größere Diurese auslöste. Die elektrische Leitfähigkeit des Rattenharns nahm bei Diuresezunahme ab, was einer Abnahme der Elektrolytkonzentration entspricht (Abb. 12, Tab. 3).

GRAPHISCHE DARSTELLUNG VON VERSUCHSWERTEN

(Dazugehörige Tabellen: siehe Seite 56;
Ausführung im Text von Seite 33 - 40).

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 6	Versuch 5	Seite 42
Abb. 7	Versuch 6	Seite 43
Abb. 8	Versuch 7	Seite 44
Abb. 9	Versuch 9	Seite 45
Abb. 10	Versuch 12	Seite 46
Abb. 11	Versuch 15	Seite 47
Abb. 12	Versuch 17	Seite 49

Zeichenerklärung:

V_u	Urinvolumen, das in einer bestimmten Zeit ausgeschieden wird (ml/10 min)
U_{osm}	osmotische Konzentration des Urins (mosm/l)
U_{Na^+}	Natriumkonzentration des Urins (mval/l)
C_{osm}	osmotische Clearance (ml/10 min)
C_{Na^+}	Natriumclearance (ml/10 min)
mosm	Millios-mol
mval	Milliäquivalent
l	Liter
oral	Phase der oralen Infusion
i-portal	Phase der intraportalen Infusion

Das Verhältnis zwischen den Maßstäben auf der Ordinate und dem Zeitmaßstab auf der Abszisse ist in allen graphischen Versuchsdarstellungen der Abb. 6-10 das gleiche. Bei Versuch 15 sind wegen der relativ großen Ausschläge halb so große Maßstäbe auf der Ordinate gewählt.

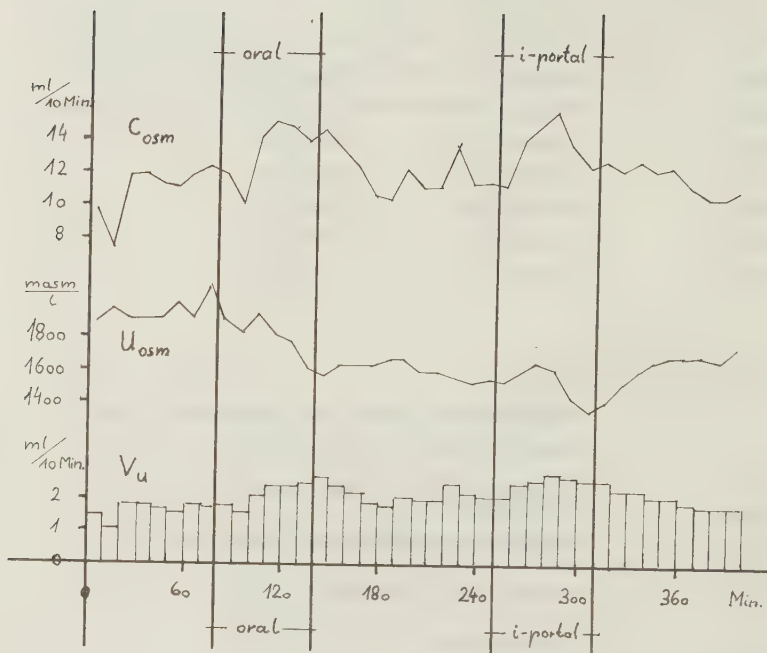


Abb. 6

Körpertemperatur des Tieres rectal $40,5^{\circ}\text{C}$.

Nur geringe Zunahme von V_u bei beiden Diureseversuchen. Unterschied zwischen oraler und intraportaler Flüssigkeitsgabe nicht signifikant. C_{osm} und V_u stimmen richtungsmäßig bei beiden Versuchen überein (siehe Tab. 7).

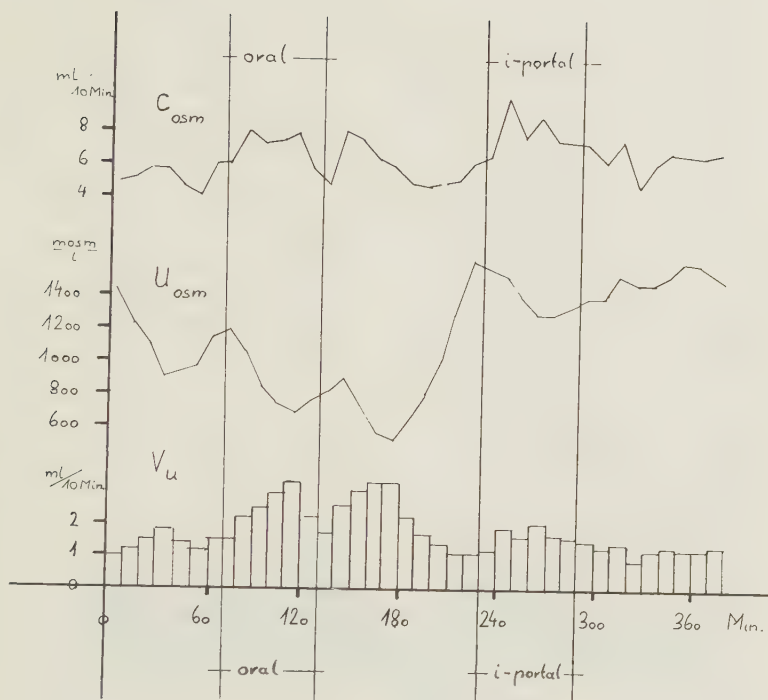
Versuch 6

Abb. 7

In der Diuresekurve (V_u) ist deutlich die Doppelköpfigkeit in der Phase der Harnmehrausscheidung infolge der oralen Infusion ersichtlich, ebenso das dazu in etwa gleichsinnige Verhalten der osmotischen Clearance (C_{osc}) sowie der dazu gegensinnige Kurvenverlauf der osmotischen Urinkonzentrationen (U_{osc}). Das Maximum des zweiten Höckers in der Clearance-Kurve tritt vor der Spitze des zweiten durch orale Infusion induzierten Diuresehöckers auf. Dementsprechend früher fällt die Clearance-Kurve wieder ab (siehe Tab. 7).

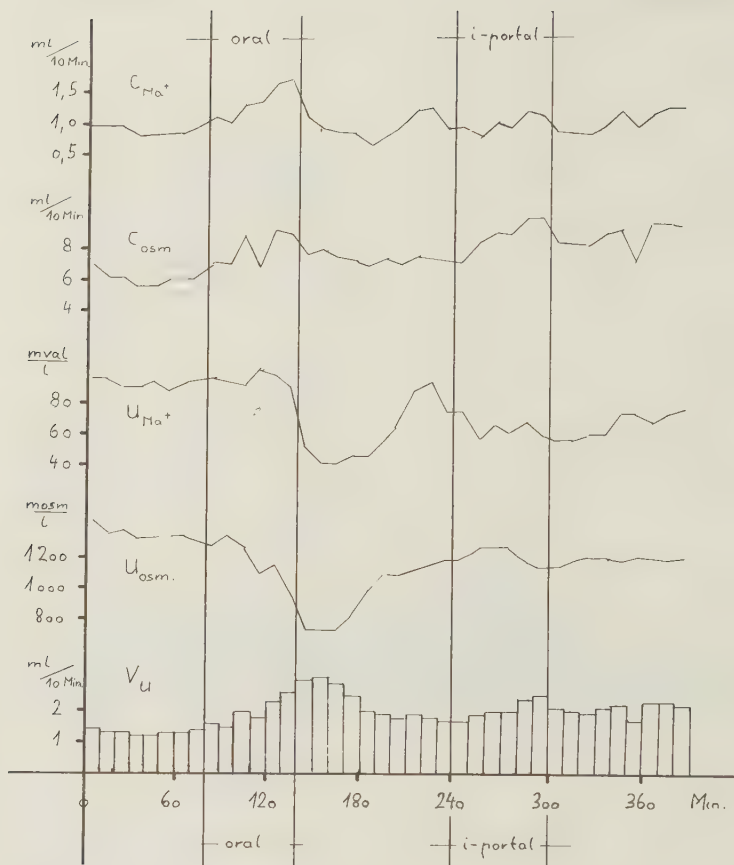


Abb. 8

Neben den gemessenen Werten der Diuresismengen (V_u) und osmotischen Urinkonzentration (U_{osm}) sind die Na^+ -Konzentrationen (U_{Na^+}) des Urins eingetragen. Rechnerisch ermittelten wir sowohl die osmotischen Clearancewerte (C_{osm}) sowie die Na^+ -Clearancewerte (C_{Na^+}). Ihr jeweils größter Wert tritt vor dem betreffenden, durch orale Infusion induzierten Diuresemaximum auf (siehe Tab. 8).

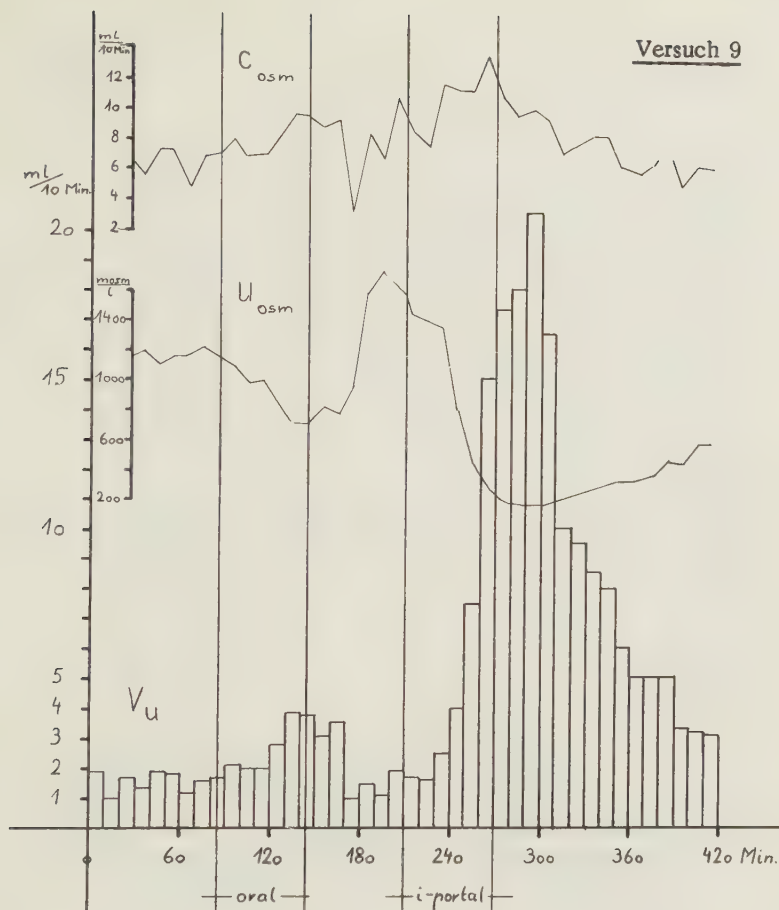


Abb. 9

Die intraportale Infusion wurde vor der oralen vorgenommen. Die Ausschläge der Diuresekurve (V_u) sind sehr hoch. Markant verhält sich auch die zu ihr gegensinnig verlaufende Kurve der osmotischen Urinkonzentrationen (U_{osc}). Das Maximum der osmotischen Clearancekurve (C_{osc}) und ihr Abfall nach der oralen Infusion ist, bezogen auf das Diureseverhalten, wieder verfrüht (siehe Tab. 9).

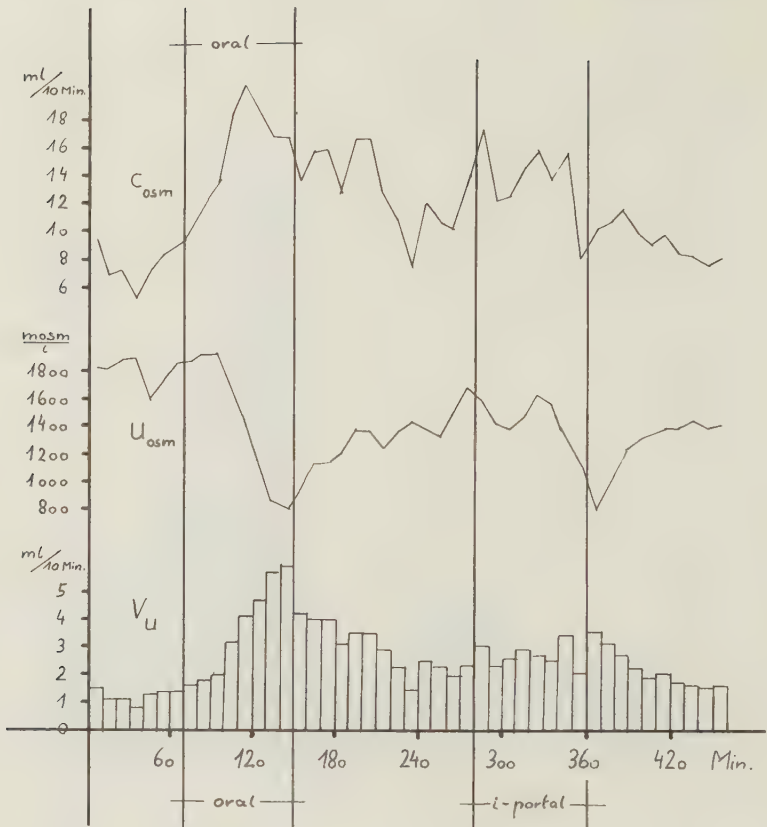


Abb. 10

Gemessen wurden die Ausscheidungsmengen pro 10 Minuten (V_u) und die osmotischen Konzentrationen des Urins (U_{osc}). Der spiegelbildliche Verlauf beider Kurven ist gut zu sehen. Die osmotische Clearance (C_{osc}) ermittelten wir rechnerisch. Ihr Maximum während der oralen Infusion tritt wieder vor dem Diuresemaximum auf (siehe Tab. 10).

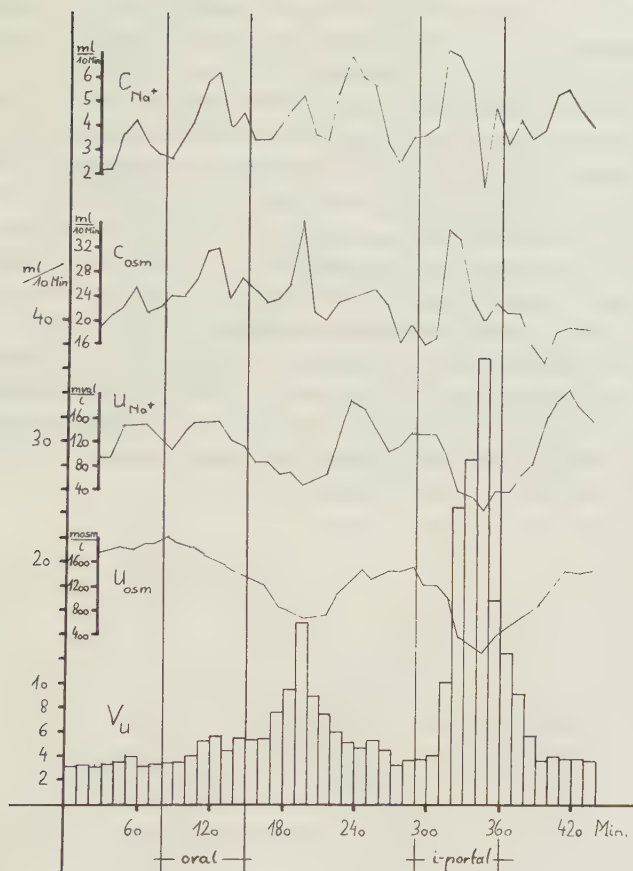
Versuch 15

Abb. 11

(Bei dieser Abbildung auf der Ordinate um die Hälfte kleinerer Maßstab als auf der Abszisse).

Die Raumtemperatur war zu Beginn des Versuchs 17°C und sank dann auf 15°C ab. In diesem einen Versuch kehrte sich das sonst beobachtete Phänomen der stärkeren Diurese bei oraler als bei intraportalen Infusion um. Die durch die intraportale Infusion induzierte maximale 10-Minuten-Diurese (V_U) erreichte hier sogar den höchsten Wert aller Versuche. Einen schönen spiegelbildlichen Verlauf zur Diuresekurve zeigt die Kurve der osmotischen Harnkonzentrationen (U_{osm}). Etwa spiegelbildlich zu ihr ist die Kurve der Natriumkonzentrationen ($U_{\text{Na}+}$). Die osmotische Clearancekurve (C_{osm}) und besonders die Natrium-Clearancekurve ($C_{\text{Na}+}$) mögen unübersichtlich erscheinen. Betrachtet man sie genauer, so stellt man vor allem bei der osmotischen Clearancekurve die enge Beziehung zwischen dem Verlauf der Zacken und den meist minimalen Schwankungen der Urinausscheidungsmenge fest (siehe Text im Kapitel "Ergebnisse" unter "osmotische Clearance und Natrium-Clearance"). Die Höhe der Zacken entspricht nicht der Größe der Diureseschwankungen. Während der intraportalen Infusion tritt das Maximum der Clearancekurve vor dem Diuresemaximum auf (siehe Tab. 11).

Versuch 17**Rattentest:**

Einem Hund wurde während einer oralen Infusion, als er schon starke Diurese zeigte, Blut aus der Pfortader [L] und gleichzeitig aus einer peripheren Vene [B] entnommen und zentrifugiert. Die beiden Seren injizierten wir in 45-minütigem Abstand derselben Ratte intravenös. Sowohl periphervenös als auch aus der Pfortader gewonnenes Hundeserum konnte bei der Ratte einen Diureseanstieg auslösen. In beiden Fällen trat das Maximum im gleichen Zeitraum (20 Minuten) nach der Injektion auf. Die Diuresezunahme, die das Pfortaderserum induzierte, war größer (siehe Tab. 3).

Die elektrische Leitfähigkeit des Rattenurins wurde mit Diureseanstieg schlechter, was einer geringeren Elektrolytkonzentration entspricht (Anstieg der Kurve bedeutet abnehmende Leitfähigkeit). Die Kurve der Leitfähigkeit hinkt in unserer Darstellung der Diuresekurve aus einem meßtechnischen Grund um einige Minuten nach.

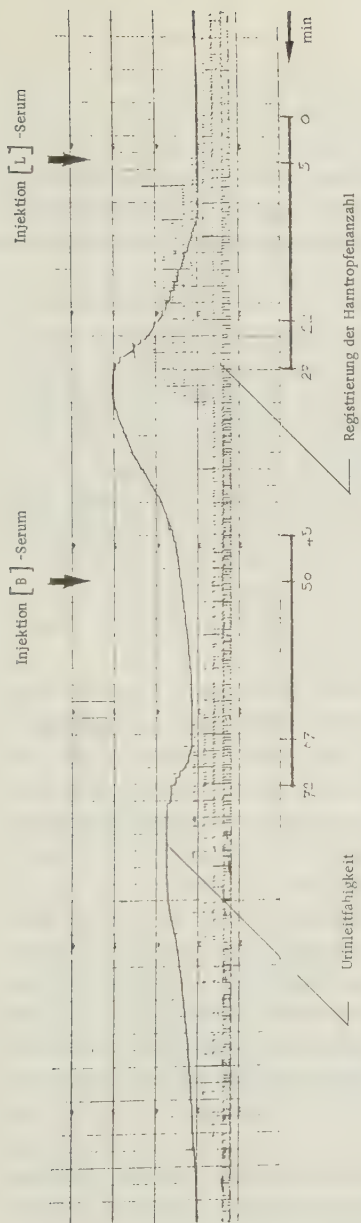


Abb. 12

DISKUSSION

1) Unsere Untersuchungen haben in klarer Weise gezeigt, daß eine orale Verabreichung hypotoner Kochsalzlösungen eine stärkere diuretische Wirkung hat als eine gleichschnelle intraportale Gabe derselben Lösungen.

Grundsätzlich ergeben sich mehrere Erklärungsmöglichkeiten:

Die gleichen Rezeptoren, die im Pfortaderlebergebiet liegen und als Osmorezeptoren angesprochen werden müssen, werden bei oraler Flüssigkeitsgabe stärker erregt als bei intraportaler Verabreichung derselben Lösungen.

Die orale Flüssigkeitsgabe stimuliert neben den Leberrezeptoren auch Osmorezeptoren im Bereich der Magen- und Darmwand.

Wir stellen folgende Erklärungen zur Diskussion:

a) LYDTIN (28) beobachtete bei oraler Infusion von hypotoner Kochsalzlösung eine Abnahme der osmotischen Konzentration des Blutes, wurde es am Ende der Infusion aus der Pfortader entnommen. Sie soll größer gewesen sein als aus der angenommenen Geschwindigkeit des Blutstroms errechnet werden konnte. Als Ursache wurden von LYDTIN eine verzögerte Mineralexsorption bzw. Wasserresorption im Magen - Darmtrakt und eine Magen - Darmsekretion erörtert, die auch bei kleinem Reiz durch hypotone Flüssigkeit im Magen-Darmlumen ausgelöst würde. Das heißt, die Verminderung der osmotischen Konzentration des Pfortaderblutes am Ende einer oralen Infusion wäre stärker als es der Menge und Konzentration der infundierten Lösung entspräche. In der Mehrzahl unserer Messungen fiel die Konzentration des Pfortaderblutes. Die Größe der durchschnittlichen Konzentrationsabnahme war allerdings nicht signifikant (siehe Tab.1 und 2).

b) Wie groß die osmotische Konzentrationsabnahme einer gewissen Blutmenge bei der Infusion einer hypotonen Lösung ist, ist u. a. auch abhängig vom Resorptionsverhalten im Darm und von der Geschwindigkeit des Blutflusses in den Darmgefäßen. Letzteres trifft in gleichem

Maße auch für Infusionen in die Pfortader zu. Bei der intraportalen Infusion ist aber zumindest eine zeitlich gleichmäßige Infusionsstärke ins Blut garantiert, während beim Trinken eine stetige Aufnahme nicht gewährleistet sein kann. Unterschiedlich starke Peristaltik, Resorptionsunstetigkeiten durch Sekreteinfluß, eventuell noch unterschiedliche Darmfüllung während eines Versuches, Teilresorption und Abtransport von Partikeln durch Lymphgefäße, die den Chylus unter Umgehung der Leber über den truncus intestinalis in den Großkreislauf einschleusen, sich ändernder Mesenterialgefäßquerschnitt sind Beispiele für mögliche Störeinflüsse. Mit wandelbarem Gefäßquerschnitt gehen Schwankungen der Resorptionsrate einher, die der Stärke der Durchblutung nicht unbedingt proportional sein müssen. In diesem Fall bedingen sie aber eine Konzentrationsänderung des Mesenterialvenenblutes. Wie HABERICH bei Ratten nachwies, kommt es bei den Osmorezeptoren offenbar auf die Konzentration des Pfortaderblutes an. Sie kann in ihrer Stetigkeit durch diese verschiedenen Einflüsse bei oraler Infusion stärker gestört werden als bei intraportaler, bei der der Magen-Darmtrakt umgangen wird:

Bisher gingen wir davon aus, daß ein in der Leber angenommener Rezeptor zur Messung der osmotischen Blutkonzentration auf eine linear abnehmende Reizstärke mit linear zunehmender Reaktionsstärke antwortet. Nehmen wir im folgenden als Beispiel an, er antwortet nicht mit linear, sondern mit exponentiell ansteigender Reaktionsstärke, so daß bei linear abnehmender Blutkonzentration die Diurese progressiv zunimmt, dann muß die orale Infusion im Vergleich zur intraportalen eine größere Diurese machen: Ein derartiger exponentieller Mechanismus zeigt den kleinsten Gesamteffekt, wenn die zur Verfügung stehende Reizmenge (hypotone Lösung) gleichmäßig auf die zur Verfügung stehende Zeit verteilt wird. Ein Mechanismus, der in dem von uns manipulierten Konzentrationsbereich in der Pfortader exponentiell arbeitet, ist physiologisch gerechtfertigt. Er führt zu einer rascheren Normalisierung der Blutkonzentration als der linear arbeitende.

Eine progressiv ansteigende Stärke der Reaktion auf eine linear zunehmende Reizstärke ergibt sich, wenn z. B. die einzelnen Rezeptoren in der Leber exponentiell arbeiten.

Als Summenenerregung ergibt sie sich, sobald die Reizschwelle der einzelnen linear arbeitenden Rezeptoren unterschiedlich hoch liegt, so daß die größer werdende Anzahl erregter Rezeptoren dieses Bild ergibt:

Die gleichen Überlegungen könnten anstatt für die Rezeptoren auch für ein anderes Glied in der Reaktionskette zwischen Leberrezeptoren und Niere angestellt werden. Falls solche Konzentrationsschwankungen länger als 10 Minuten (10 Minuten zeitlicher Abstand unserer Urinabnahmen) dauern würden, könnten sie sich im Kurvenverlauf der Harnausscheidung bei oraler Infusion zeigen. Im Kapitel "Ergebnisse" (über die Diurese) wurde festgestellt, daß wir zwischen dem Anstieg und Abfall der Diuresekurven bei oraler Infusion kein unterschiedliches Verhalten im Vergleich zu dem bei intraportaler Infusion feststellen konnten. Eine Ausnahme bildet die vereinzelt auftretende Doppelköpfigkeit der Diuresekurven, die wir nur bei oraler Infusion beobachteten. Demnach könnte in unseren Versuchen die Dauer der angenommenen Schwankungen bei oder unter 10 Minuten liegen.

Zunächst wäre zu untersuchen, ob intraportale Infusionen, stetig verabreicht, dieselben Diuresemengen induzieren wie entsprechend stärkere intraportale Infusionen in Intervallen gegeben, so daß jeweils die gesamte Infusionsmenge bei gleicher Dauer der Versuche gleich groß ist. Der Urin sollte in kürzeren Zeitabschnitten abgenommen werden. Sowohl Versuche mit kurzen als auch mit langen Infusionsintervallen sollten vorgenommen werden. Fällt das Ergebnis negativ aus im Sinne einer gleich großen Gesamtdiurese, dann kann ein exponentiell arbeitendes Glied im Vermittlungsgeschehen zwischen Leber und Niere ausgeschlossen werden. Ein im physiologischen Bereich wirksamer, exponentiell antwortender Mechanismus käme bei unseren Infusionsmengen sicher in die steile Anstiegsphase, wo dann der Unterschied in der Diuresestärke deutlich werden müßte. Größere Diurese bei Intervallversuchen würde für ein exponentiell arbeitendes Glied auf dem Wege von der Pfortader zur Niere sprechen.

c) Möglicherweise vermischt sich die hypotone Lösung bei intra-portaler Infusion ungenügend mit dem Pfortaderblut auf dem kurzen Weg vom Katheterende bis zur Leber. Das könnte zur Folge haben, daß manche Leberrezeptoren sehr wenig, an anderer Stelle gelegene maximal, aber trotzdem der osmotischen Konzentration des Blutes nicht entsprechend stark erregt werden, da bei letzteren durch die unphysiologische, geringe osmotische Konzentration des passierenden Blutes der physiologische Wirkungsbereich überschritten werden könnten. Die gesamte Reizauslösung und damit die Diurese wären geringer, als wenn die Infusionslösung sich mit dem Blut gleichmäßig durchmischt. Bei oraler Infusion dürfte sich die Infusionslösung bis zum Einströmen in die Leber so gut mit dem Mesenterialvenenblut durchmischen haben, daß die Blutkonzentration in allen Leberästen der Pfortader gleich ist. Dieses Phänomen könnte vor allem dann auftreten, wenn ein Katheter zu weit in der Pfortader in Richtung der Leber vorgeschoben worden ist, so daß die Infusionslösung nur wenige Leberäste der Pfortader durchspült (siehe Abb. 1). Die von uns in Einzelfällen durchgeführten angiographischen Kontrollen zeigten keine ungleichmäßige Verteilung des Kontrastmittels in der Leber, wenn der Katheter weit genug distal im Pfortaderhauptstamm einmündete.

d) Als weitere Erklärung käme ein nervaler oder humoraler Mechanismus in Frage, der von der Darmwand ausgehend die Leberrezeptoren stimuliert oder sensibilisiert oder auf irgendeine andere Weise ohne Beeinflussung der Leberrezeptoren die Nierentätigkeit steuert. Bei der zuletzt genannten Möglichkeit ist zu berücksichtigen, daß als Transportweg für diureseauslösende Stoffe auch die Lymphgefäße des Darms in Frage kommen, die den Chylus mit seinen aus dem Darm resorbierten Substanzen über den ductus intestinalis an das Blut des Großkreislaufs abgeben. Dabei wird die Leber umgangen.

e) Möglicherweise spielt eine psychische Komponente eine Rolle. Bei oraler Gabe der Lösung nimmt der Hund die Flüssigkeit (optisch und mit seinem Temperatur-Geschmacks- und Tastempfinden) wahr. Außerdem muß er die Lösung, wenn sie in dieser Form verabreicht wird, schlucken. Beide Faktoren, die eine Änderung des nervalen Afferenzmusters bedingen können, fallen bei der intraportalen Infusion weg.

- f) Bei oraler Flüssigkeitszufuhr kommt es zu einem stoßweisen Angebot von hypotoner Lösung an die Rezeptoren, die dadurch stärker erregt werden bzw. sich weniger rasch an den für sie adäquaten Reiz adaptieren können.
- g) Ein Teil der Osmorezeptoren könnte bereits im Pfortaderhauptstamm liegen und bei Infusion über den Katheter in die Pfortader dementsprechend eine geringere Rezeptorenzahl mit dem adäquaten Reiz konfrontiert werden.
- 2) Läßt sich das Ergebnis der Vorversuche, in denen sich eine stärkere diuretische Wirkung von Blutproben aus der Pfortader im Vergleich zu Cavablutproben zeigte (Abb. 12, Tab. 3), bestätigen, gewinnt die Annahme eines humoralen diuretisch wirksamen Faktors aus dem Bereich der Magen- und Darmwand an Wahrscheinlichkeit. Die Zunahme der transspiratio insensibilis und der Hautdurchblutung beim Trinken hypotoner Lösungen, wie sie die Arbeitsgruppe HABERICH feststellte, weist in die gleiche Richtung. In diesem Zusammenhang wäre es auch interessant, die diuretische Wirksamkeit von Blut aus den Lebervenen mit Pfortaderblut und Cavablut zu vergleichen. Es soll nicht verschwiegen werden, daß der Nachweis einer unterschiedlichen diuretischen Aktivität von Pfortader- und Cavablut selbstverständlich erst nach Durchführung von Fraktionierungen stärkere Aussagekraft erhält, da die unterschiedliche diuretische Wirkung auch durch eine nur geringfügige andere Zusammensetzung der Serumproben ohne Zumischung eines aktiven diuretischen Faktors erklärt werden könnte.
- 3) Die größte renale Ausscheidungsmenge und der größte Unterschied zur inaportalen Mehrausscheidung wurde während Versuchen beobachtet, bei denen die inaportale Infusion vor der oralen vorgenommen wurde. Dieses Ergebnis könnte seine Ursache darin haben, daß sich die Erstinfusion für das Tier zu einem Teil als Vorhydrierung auswirkt, d. h. ein Teil der Flüssigkeit zur Herstellung der Normhydrierung des Hundes verwandt wird. Dann spricht das Ergebnis der anderen Versuche, bei denen die orale vor der inaportalen Infusion gemacht wurde, umso mehr für eine stärkere diuretische Wirkung einer oralen Infusion.

4) Von uns gemachte Beobachtungen wie etwa die Doppelköpfigkeit von Diuresekurven nach oraler Infusion oder, daß die Infusionsmenge die Urinausscheidungs- menge nicht annähernd erreicht, auch die Beobachtung des verfrühten Kurvenabfalls der Clearancekurven gegenüber den Diuresekurven nach einem durch Infusion induzierten Anstieg müssen im Raum stehenbleiben bis zu einem Zeitpunkt, zu dem eine Reihe grundlegender Detailfragen gelöst ist. Erst dann wird man die Vielfalt der möglichen Erklärungen auf eine überschaubare Anzahl reduzieren können.

TABELLEN

Tabellenverzeichnis:

Tab. 1		Seite 57
Tab. 2		Seite 57
Tab. 3	Versuch 17	Seite 59
Tab. 4/5		Seite 60
Tab. 6	Versuch 5	Seite 61
Tab. 7	Versuch 6	Seite 63
Tab. 8	Versuch 7	Seite 65
Tab. 9	Versuch 9	Seite 67
Tab. 10	Versuch 12	Seite 69
Tab. 11	Versuch 15	Seite 71

Zeichenerklärung:

siehe Seite 41

Tab. 1

	[L] - Blut 5 Versuche = 100 %		[B] - Blut 9 Versuche = 100 %	
	Konz. -	Konz. +	Konz. -	Konz. +
oral	60 %	20 %	78 %	22 %
	3	1	7	2
i-portal	80 %	20 %	44 %	44 %
	4	1	4	4

Die Prozentangaben der Tab. 1 geben an, bei wievielen der 5 bzw. 9 Doppelversuche eine Konzentrationsänderung jeweils sowohl bei der Versuchshälfte mit oraler als auch bei der mit intraportalen Infusion eingetreten ist.

Tab. 2

	[L] - Blut 5 Versuche		[B] - Blut 9 Versuche	
	Konz. -	Konz. +	Konz. -	Konz. +
oral	3 mosm	4 mosm	5 mosm	2,5 mosm
	3	1	7	2
i-portal	7,2 mosm	3 mosm	8 mosm	3,5 mosm
	4	1	4	4

Die osmotischen Konzentrationsangaben der Tab. 2 geben die durchschnittliche Änderung der Serumkonzentrationen an.

Verwertet wurden bei den beiden Statistiken jeweils die letzten Werte vor Beginn und die letzten Werte vor Ende einer Infusionsperiode.

+ steht für Zunahme

- steht für Abnahme

der Konzentration des am Ende einer Infusion abgenommenen Blutes im Vergleich zu dem vor der Infusion erhaltenen Kontrollblutes.

Die Konzentration des Pfortaderblutes [L] änderte sich bei einem Einzelversuch nach oraler Infusion nicht. Bei periphervenösem Blut [B] blieb die Konzentration in einem Fall nach intraportaler Infusion unverändert. Diese beiden Werte sind in den Tabellen 1 und 2 nicht eingetragen. Die Zahlenangaben in den kleinen Kästchen geben die Anzahl der Einzelversuche an, die für das prozentuale (Tab. 1) bzw. das durchschnittlich absolute Verhalten (Tab. 2) der osmotischen Blutkonzentrationen (gemessen in mosm) verantwortlich sind.

Tab. 3 - Vers.17	[L] - Serum	[B] - Serum
Kontrolldiurese	43	24
Tropfenzahl in den 5 Min., jeweils vor der Injektion	gezählt zwischen 0. und 5. Min.	gezählt zwischen 45. und 50. Min.
max. Diurese	112	51
Tropfenzahl in 5 Min., jeweils von der 17. Min. an nach der Injektion	gezählt zwischen 22. u. 27. Min.	gezählt zwischen 67. u. 72. Min.
max. Diuresezunahme	absolut	absolut
max. Zunahme der Tropf- fenanzahl in 5 Min., bezogen auf die Kontroll- diurese	69	27
	prozentual 160,5%	prozentual 112,5%

[L] - Serum = Hundeserum aus Pfortaderblut

[B] - Serum = Serum aus periphervenös entnommenem
Hundeblut

Tab. 4/5

Versuch Nr.	o r a l				intraportal			
	Ausg. Diurese (=100%)	max. D-Anst. in %	max. D-Anst. absolut	max. Diurese in 10'	Ausg. Diurese (=100%)	max. D-Anst. in %	max. D-Anst. absolut	max. Diurese in 10'
	ml		ml	ml	ml		ml	ml
3 T +	1,5	33	0,5	2,0	2,0	25	0,5	2,5
4 T +	2,0	50	1,0	3,0	1,8	39	0,7	2,5
5 FF	1,7	59	1,0	2,7	2,1	33	0,7	2,8
6 F	1,5	120	1,8	3,3	1,1	82	0,9	2,0
7 F	1,4	237	1,7	3,1	1,7	47	0,8	2,5
8 F/ip	1,8	1120	20,2	22,0	1,0	150	1,5	2,5
9 ip	1,9	980	18,6	20,5	1,7	130	2,2	3,9
10 F/vh	1,1	64	0,7	1,8	1,8	0	0,0	1,8
11 F/vh/ip	1,3	77	1,0	2,3	1,6	37	0,6	2,2
12	1,4	320	4,5	5,9	2,3	52	1,2	3,5
13 vh	1,6	75	1,2	2,8	2,2	41	0,9	3,1
14 vh	2,5	40	1,0	3,5	2,6	11	0,3	2,9
15 T -	3,3	355	11,7	15,0	3,7	894	33,1	36,8

vh Vorhydrierung erfolgte 15-17 Stunden vor Versuchsbeginn
 T+ Raumtemp. betrug während des Versuchs über 27 °C
 T- Raumtemp. sank während des Versuchs auf 15 °C ab
 F Körpertemp. der Versuchstiere war zw. 39,3 ° u. 39,6 °C
 ip. intraportale Infusionsperiode ging der oralen voraus
 FF Körpertemperatur war auf 40,5 °C erhöht

Tab. 6 - Vers.5

Zeit Min.	V_u ml/10 Min.	U_{osm} mosm/l	C_{osm} ml/10 Min.
0	1,5	1895	9,8
	1,1	1967	7,5
	1,8	1905	11,8
	1,8	1905	11,8
	1,7	1916	11,2
	1,6	2000	11,0
60	1,8	1916	11,9
	1,7	2102	12,3
	1,8	1905	11,8
120	1,6	1822	10,1
	2,1	1937	14,0
	2,4	1822	15,1
	2,4	1772	14,7
	2,5	1604	13,8
	2,7	1560	14,5
180	2,4	1620	13,4
	2,2	1624	12,3
	1,9	1624	10,6
	1,8	1660	10,3
	2,1	1666	12,1
	2,0	1585	10,9
	2,0	1585	10,9

Zeit Min.	V_u ml/10 Min.	U_{osm} mosm/l	C_{osm} ml/10 Min.
240	2,5	1562	13,5
	2,2	1521	11,2
	2,1	1540	11,2
i-portal	2,1	1521	11,0
	2,5	1585	13,7
	2,6	1645	14,8
	2,8	1604	15,5
	2,7	1437	13,4
	2,6	1354	12,1
	2,6	1396	12,5
300	2,3	1500	11,9
	2,3	1585	12,6
	2,1	1645	11,9
	2,1	1677	12,1
	1,9	1677	11,0
	1,8	1677	10,4
	1,8	1645	10,2
	1,8	1730	10,7

Tab. 7 - Vers. 6

Zeit Min.	V_u ml/10 Min.	U_{osm} mosm/l	C_{osm} ml/10 Min.
0	1,0	1432	4,94
	1,2	1250	5,18
	1,5	1110	5,74
	1,8	900	5,58
	1,4	940	4,54
	1,2	972	4,02
60	1,5	1144	5,92
oral	1,5	1196	6,20
	2,2	1048	7,96
	2,5	841	7,25
	2,9	735	7,35
	3,3	685	7,80
120	2,2	760	5,76
180	1,7	802	4,70
	2,6	899	8,06
	3,0	730	7,55
	3,3	561	6,38
	3,3	520	5,92
	2,2	645	4,90
	1,7	795	4,66
	1,4	1000	4,83

Zeit Min.	V_u ml/10 Min.	U_{osm} mosm/l	C_{osm} ml/10 Min.
240	1,1	1336	5,07
	1,1	1625	6,16
	1,2	1576	6,52
	1,9	1528	10,00
	1,6	1388	7,66
	i-portal 2,0	1286	8,88
	1,7	1286	7,54
	1,6	1336	7,38
	1,5	1388	7,18
	1,3	1388	6,22
300	1,4	1528	7,38
	0,9	1480	4,59
	1,2	1480	6,13
	1,3	1528	6,85
	1,2	1624	6,72
	1,2	1590	6,58
	1,3	1520	6,82
360			

Tab. 8 - Vers.7

Zeit Min.	V _u ml/ 10 Min.	U _{osm} mosm/l	U _{Na⁺} mval/l	C _{osm} ml/ 10 Min.	C _{Na⁺} ml/ 10 Min.
0	1,4	1436	96,0	6,90	0,96
	1,3	1354	95,0	6,06	0,88
	1,3	1375	90,0	6,16	0,84
	1,2	1313	90,0	5,44	0,77
	1,2	1333	93,0	5,50	0,80
	1,3	1333	87,0	5,96	0,81
	1,3	1333	92,0	5,96	0,86
60	1,4	1292	95,0	6,24	0,95
	1,6	1271	95,0	7,02	1,09
oral	1,5	1333	93,0	6,88	1,00
	2,0	1250	90,0	8,63	1,29
	1,8	1083	101,0	6,72	1,30
	2,3	1146	97,0	9,10	1,59
120	2,6	982	90,0	8,80	1,67
	3,0	728	50,0	7,53	1,07
180	3,1	728	40,0	7,78	0,89
	2,9	728	40,0	7,28	0,83
	2,5	824	45,0	7,10	0,80
	2,0	980	45,0	6,76	0,64
	1,9	1083	55,0	7,10	0,75
	1,8	1083	72,0	6,72	0,93

Zeit Min.		V_u ml/ 10 Min.	U_{osm} mosm/l	U_{Na^+} mval/l	C_{osm} ml/ 10 Min.	C_{Na^+} ml/ 10 Min.
240	i-portal	1,9	1125	86,0	7,38	1,17
		1,8	1146	92,0	7,12	1,18
		1,7	1187	73,0	6,96	0,89
		1,7	1187	73,0	6,96	0,89
		1,9	1250	56,0	8,20	0,76
		2,0	1262	66,0	8,70	0,94
		2,0	1250	60,0	8,62	0,86
		2,4	1167	66,0	9,66	1,13
		2,5	1125	58,0	9,70	1,04
		2,1	1125	55,0	8,14	0,83
300		2,0	1167	55,0	8,05	0,79
		1,9	1187	58,0	7,78	0,79
		2,1	1187	58,0	8,59	0,87
		2,2	1167	70,0	8,86	1,10
		1,7	1187	70,0	6,96	0,85
		2,3	1180	65,0	9,36	1,07
		2,3	1167	71,0	9,25	1,17
		2,2	1190	74,0	9,03	1,16
360						

Tab. 9 - Vers.9

Zeit Min.	V_u ml/10 Min.	U_{osm} mosm/l	C_{osm} ml/10 Min.
0	1,9	-	-
	1,0	-	-
	1,7	1150	6,75
	1,4	1192	5,74
	1,9	1110	7,27
	1,8	1168	7,20
60	1,2	1150	4,76
	1,6	1216	6,78
	1,7	1168	6,85
i-portal	2,1	1096	7,94
	2,0	981	6,76
	2,0	997	6,88
120	2,8	835	8,06
	3,9	704	9,47
	3,8	716	9,38
180	3,1	819	8,76
	3,5	769	9,28
	1,0	960	3,32
	1,5	1576	8,16
	1,1	1720	6,53
	1,9	1624	10,64

Zeit Min.		V_u ml/10 Min.	U_{osm} mosm/l	C_{osm} ml/10 Min.
240	oral	1,7	1434	8,40
		1,6	1388	7,66
		2,5	1336	11,52
		4,0	809	11,15
		7,5	430	11,12
		15,0	259	13,40
300		17,3	181	10,70
		18,0	157	9,54
		20,5	141	9,97
		16,5	160	9,11
		10,0	205	7,07
		9,5	228	7,47
		8,5	277	8,12
		8,0	290	8,00
		6,0	290	6,00
		5,0	325	5,60
360		5,0	356	6,14
		5,0	438	7,55
		3,3	424	4,85
		3,2	550	6,06
		3,1	555	5,93

Tab. 10 - Vers.12

Zeit Min.	V_u ml/10 Min.	U_{osm} mosm/l	C_{osm} ml/10 Min.
0	1,5	1830	9,5
	1,1	1803	6,8
	1,1	1870	7,1
	0,8	1900	5,2
	1,3	1604	7,1
	1,4	1730	8,3
60	1,4	1854	8,9
120	1,6	1854	10,2
	1,8	1917	11,9
	2,0	1919	13,2
	3,2	1646	18,1
	4,1	1437	20,3
	4,7	1125	18,2
	5,7	847	16,6
	5,9	808	16,4
	4,2	937	13,5
	4,0	1125	15,5
180	4,0	1138	15,7
	3,1	1208	12,9
	3,5	1354	16,3
	3,5	1354	16,3
	2,9	1229	12,3
	2,3	1354	10,7

Zeit Min.	V_u ml/10 Min.	U_{osm} mosm/l	C_{osm} ml/10 Min.	
240	1,5	1417	7,3	
	2,5	1375	11,8	
	2,3	1313	10,4	
	1,9	1500	9,8	
	2,3	1646	13,0	
300 i-portal	3,0	1583	16,4	
	2,4	1417	11,7	
	2,6	1354	12,1	
	2,9	1417	14,2	
	2,8	1604	15,5	
	2,5	1542	13,3	
	3,4	1294	15,2	
	2,0	1125	7,8	
	360	3,5	801	9,7
		3,1	947	10,1
2,7		1188	11,0	
2,2		1272	9,7	
1,9		1313	8,6	
2,0		1354	9,3	
420		1,7	1350	7,9
		1,6	1400	7,7
		1,5	1355	7,0
		1,6	1370	7,6

Tab. 11 - Vers.15

Zeit Min.	V _u ml/ 10 Min.	U _{osm} mosm/l	U _{Na⁺} mval/l	C _{osm} ml/ 10 Min.	C _{Na⁺} ml/ 10 Min.
0	3,1	-	-	-	-
	3,2	-	-	-	-
	3,1	1750	97,2	18,7	2,15
	3,3	1812	92,4	20,6	2,18
	3,5	1854	144,0	22,4	3,60
	4,0	1834	148,7	25,3	4,23
60	3,2	1938	148,7	21,4	3,40
	3,3	1959	122,4	22,3	2,88
oral	3,5	2000	105,5	24,1	2,64
	3,6	1917	132,1	23,8	3,40
	4,1	1834	151,2	25,9	4,43
	5,3	1729	154,7	31,6	5,86
	5,6	1646	154,7	31,8	6,19
	4,5	1542	123,7	23,9	3,98
	5,6	1417	115,2	27,4	4,61
	5,4	1359	88,8	25,3	3,43
	5,5	1208	86,4	22,9	3,40
	7,7	897	72,0	23,8	3,96
180	9,5	796	69,7	26,0	4,73
	15,0	705	49,2	36,5	5,27
	9,0	700	59,2	21,7	3,80
	7,5	773	64,8	20,0	3,47
	6,1	1108	128,1	23,3	5,58

Zeit Min.	V_u ml/ 10 Min.	U_{osm} mosm/l	U_{Na^+} mval/l	C_{osm} ml/ 10 Min.	C_{Na^+} ml/ 10 Min.
240	5,2	1315	186,0	23,6	6,90
	4,8	1478	175,3	24,5	6,01
	5,4	1359	146,4	25,3	5,64
	4,6	1438	104,3	22,8	3,43
	3,3	1438	112,8	16,3	2,66
	3,7	1543	133,4	19,7	3,53
300	3,8	1229	134,5	16,1	3,65
	4,1	1229	134,5	17,4	3,94
	10,2	1000	98,5	35,2	7,18
	24,5	397	39,4	33,5	6,90
	28,5	243	28,9	23,7	5,70
	36,8	158	6,4	20,0	1,68
	16,8	397	39,4	23,0	4,73
360	12,5	493	36,8	21,2	3,28
	9,2	661	64,8	21,0	4,26
	5,8	809	82,4	16,2	3,43
	3,7	1018	144,0	13,0	3,80
	4,0	1315	186,0	18,1	5,31
	3,8	1438	205,0	18,8	5,56
420	3,8	1417	175,3	18,6	4,76
	3,7	1459	157,3	18,6	4,16

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ADLERSBERG, D.: Zur Rolle der Leber im Wasserhaus-
halt
Klin. Wschr. 13, 393 (1934)

- 2) ARNDT, J.O., Ausscheidungsfunktion und Hämodyna-
H. Reineck und mik der Nieren bei Dehnung des lin-
O.H. Gauer: ken Vorhofes am narkotisierten Hund
Pflügers Arch. ges. Physiol. 277, 1
(1963)

- 3) CLAUDE, B.: Leçons sur les phénomènes de la vie
commune aux animaux et aux vege-
taux
Paris, J.B. Ballière et fils, (1878)

- 4) COHNHEIM, J. u. Über Hydrämie und hydrämisches
L. Lichtheim: Ödem
Virchows Arch. path. Anat. 69, 106
(1877)

- 5) COW, D.: Einige Studien über Diurese
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path.
Pharmak. 69, 393-411 (1912)

- 6) DEETJEN, P. Physiologie des Menschen - Band 7,
Gauer, Kramer, Jung: Niere und Wasserhaushalt von J.W.
Boylan, P. Deetjen, K. Kramer,
Urban und Schwarzenberg 34 (1970)

- 7) DEMOORE, J.: Rôle de la pression osmotique dans les
fonctions du foi, des poumons et des
reins
Arch. internat. physiol. 4, 340 (1906)

- 8) DIETER, E.: Der Einfluß der Kreislauffüllung auf
die Aktivität der Nierennerven beim
Frosch
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270, 215
(1960)

- 9) DIETER, E.: Die Wirkung des Depressorreflexes auf die Gefäße der Froschniere
Pflügers Arch. ges. Physiol. 276, 368 (1963)
- 10) FOLLANSBEE, R.: The osmotic activity of gastro-intestinal fluids after water-ingestion in the rat
Amer. J. Physiol. 144, 355-362 (1945)
- 11) FREY, E.: Die Kochsalzausscheidung im Dünndarm
Pflügers Arch. ges. Physiol. 123, 515-522 (1908)
- 12) GAUER, O.H. and J.P. Henry: Circulatory basis of fluid volume control
Physiol. Rev. 43, 423 (1963)
- 13) GAUER, O.H. and J.P. Henry: Beitrag zur Homöostase des extra-arteriellen Kreislaufes. Volumenregulation als unabhängiger physiologischer Parameter
Klin. Wschr. 34, 356 (1956)
- 14) GAUER, O.H., J.P. Henry, H.O. Sieker, and E.E. Wendt: The effect of negative pressure breathing on urine flow
J. Clin. Invest. 33, 287 (1954)
- 15) GINSBERG, W.: Diureseversuche
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 69, 381-392 (1912)
- 16) HABERICH, F.J. O. Aziz und P.E. Nowacki: Über einen osmorezeptorisch tätigen Mechanismus in der Leber
Pflügers Arch. ges. Physiol. 285, 73 (1965)
- 17) HABERICH, F.J. O. Aziz und P.E. Nowacki: Über das unterschiedliche Verhalten der Diurese bei intraportalen und intracavalen Infusionen von Wasser und 0,9 % NaCl-Lösung an der wachen Ratte
Pflügers Arch. ges. Physiol. 279, R 30 (1964)

- 18) HABERICH, F.J.
O. Aziz und
P.E. Nowacki:
Flüssigkeitsspeicherung in der Leber
nach enteraler Wasserresorption
Pflügers Arch.ges.Physiol. 288, 306
(1966)
- 19) HABERICH, F.J.
O. Aziz und W. Ohm:
Untersuchungen zur Spezifität des
Osmorezeptors in der Leber
Pflügers Arch.ges.Physiol. 294, 36
(1967)
- 20) HABERICH, F.J.
P.Chr. Gottwald,
D. Köhler und
H. Drechsler:
Das Verhalten der Perspiratio insensibilis und der Urinsekretion des Menschen bei der enteralen und parenteralen Infusion von Wasser und verschiedenen konzentrierten Kochsalzlösungen unter klimakonstanten Bedingungen
Pflügers Arch.ges.Physiol. 297, R 74
(1967)
- 21) HASHIMOTO, M.:
Zur Frage der aus dem Verdauungstrakt darstellbaren diuretisch wirkenden Substanz
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path. Pharm. 76, 367-400 (1914)
- 22) HENRY, J.P.,
O.H. Gauer and
J.L. Reeves:
Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow
Circulat.Res. 4, 85 (1956)
- 23) HITCHCOCK, D.J.:
Membran potentials in the Donnan equilibrium, in:
Electrochemisly in biology and medicin
New York 1955
- 24) LAMSON, P.D.
and J. Roca:
The liver as a blood concentrating organ
J. Pharmacol.exp.Ther. 17, 481 (1921)
- 25) LANDAU, N.
und L. v. Pap:
Über den Einfluß der Leber auf den Wasserhaushalt
Klin.Wschr. 1923, 1399

- 26) LEDSOME, J.R.,
R.J. Linden and
W.J. O'Connor: The mechanisms by which distension of the left atrium produces diuresis in anaesthetized dogs
J. Physiol. (London) 159, 87 (1961)
- 27) LYDTIN, H.: Untersuchungen am Menschen über die Wirkung von oral und intravenös zugeführten Kochsalzlösungen auf die Harnausscheidung
Z. ges. exp. Med. 149, 211-225 (1969)
- 28) LYDTIN, H.: Untersuchungen über den Einfluß intravenös, intraportal und oral zugeführter hypotoner Kochsalzlösungen auf die Diurese des Hundes
Z. ges. exp. Med. 149, 193-210 (1969)
- 29) LYDTIN, H.: Untersuchungen über Mechanismen der Osmo- und Volumenregulation
Z. ges. exp. Med. 149, 91-131 (1969)
- 30) LYDTIN, H. und
N. Zöllner: Unterschiede in der diuretischen Wirksamkeit von oral und intravenös zugeführten Kochsalzlösungen
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 72, 397 (1967)
- 31) MARX, H.: Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen
Berlin, Springer 1935
- 32) MAUTNER, H.: Die Bedeutung der Venen und deren Sperrvorrichtungen für den Wasserhaushalt
Wien, Arch. inn. Med. 6, 251 (1924)
- 33) MAUTNER, H. und
E.P. Pick: Über die durch Schockgifte erzeugten Zirkulationsstörungen
II. Das Verhalten der überlebenden Leber
Biochem. Zschr. 127, 72 (1922)
- 34) NOWACKI, P.E.,
O. Aziz und
F.J. Haberich: Über die Rehydrierung von wachen Durst-ratten durch enterale und parenterale Wasserinfusion
Pflügers Arch. ges. Physiol. 289, R. 89 (1966)

- 35) SHARE, L.: Effects of carotid occlusion and left atrial distention on plasma vasopressin titer
Amer.J.Physiol. 208, 219 (1965)
- 36) SHARE, L. and M.N. Levy: Cardiovascular receptors and blood titer of antidiuretic hormone
Amer.J.Physiol. 203, 425 (1962)
- 37) SHIELDS, R. and C.F. Code: Effect of increased portal pressure on sorption of water and sodium from the ileum of dogs
Amer.J.Physiol. 200, 775-780 (1961)
- 38) SONNENBERG, H. and J.W. Pearce: Renal response to measured blood volume expansion in differently hydrated dogs
Amer.J.Physiol. 203 (1962)
- 39) THOMPSON, W.H.: Diuretic effects of sodium chloride solutions
J.Physiol. (Lond.) 25, 487-518 (1900)
- 40) USAMI, S., B. Peric and S. Chien: Release of antidiuretic hormone due to common carotid occlusion and its relation with vagus nerve
Proc.Soc.Exper.Biol. (N.Y.) 111, 189 (1962)
- 41) VERNEY, E.B.: Die Hemmung der Wasserdurese durch Erhöhung des osmotischen Drucks im Karotisplasma und ihre Vermittlung über die Neurohypophyse
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 205, 287 (1948)
- 42) VERNEY, E.B.: The antidiuretic hormone and the factors which determine its release
Proc.Roy.Soc.Med. (London) B 135, 25 (1947)

- 43) VISSCHER, M.B. ,
R.H. Varco,
C.W. Carr,
R.B. Dean und
B. Erickson:
Sodium ion movement between the
intestinal lumen and the blood
Amer.J.Physiol. 141, 488 (1944)
- 44) WELLES, H.S. and
R.G. Johnson:
The intestinal villi and their circulation
and secretion of fluids
Amer.J.Physiol. 109, 387-402 (1934)

Für die freundliche Überlassung des
Themas, für seine Unterstützung und
Anregungen danke ich Herrn Privat-
Dozent Dr. med. H. Lydtin recht
herzlich.

LEBENS LAUF

Am 7. April 1945 wurde ich als Sohn des Diplom-Ingenieurs Karl Neumann und seiner Frau Clara Neumann in München geboren.

1951-55 besuchte ich die Volksschule, anschließend von 1955-64 das Luitpold-Gymnasium in München, das ich mit der Reifeprüfung abschloß.

Mit dem Wintersemester 1964/65 begann ich mein Hochschulstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Nach dem Wintersemester 1967/68 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 21. Februar 1972.

